

**Biomarkerbasierte Tests zur
Entscheidung für oder gegen
eine adjuvante systemische
Chemotherapie beim
primären Mammakarzinom**

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag: D14-01
Version: 1.0
Stand: 02.11.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Biomarkerbasierte Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.04.2014

Interne Auftragsnummer:

D14-01

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen.

Schlagwörter: Tumormarker – Biologische, Mammatumoren – Mensch, Nutzenbewertung

Keywords: Tumor Markers – Biological, Breast Neoplasms, Benefit Assessment

Kernaussage***Fragestellung***

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie oder einer zweiten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie

jeweils bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Fazit

Für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom liegt kein Anhaltspunkt vor, da die Daten von 3 der 4 eingeschlossenen Studien aufgrund der hohen Unvollständigkeit nicht für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet werden können. Die Ergebnisse zu 3 relevanten laufenden Studien (MINDACT, TAILORx, planB) werden Anfang 2016 erwartet. Die Ergebnisse dieser Studien können gegebenenfalls im Rahmen des Abschlussberichts berücksichtigt werden.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kernaussage	iv
Tabellenverzeichnis	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Abkürzungsverzeichnis	xii
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Methoden	5
4 Ergebnisse	7
4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung	7
4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von RCT.....	7
4.1.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von Prognosestudien.....	7
4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien	8
4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen RCTs.....	8
4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Prognosestudien.....	9
4.3 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten	9
4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials	10
4.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen RCTs auf Studien- und Endpunktebene.....	10
4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und Zielgrößen	11
4.5.1 Ergebnisse aus RCTs	11
4.5.1.1 Ergebnisse zu Freiheit von Fernrezidiven in 10 Jahren	11
4.5.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben	11
4.6 Laufende Studien	11
5 Einordnung des Arbeitsergebnisses	13
6 Fazit	14
Details des Berichts	15
A.1 Projektverlauf	15
A.1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	15
A.1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf	15
A.2 Details der Methoden	17
A.2.1 Methodik gemäß Berichtsplan	17
A.2.1.1 Kriterien für den Einschluss von RCTs in die Nutzenbewertung	17
A.2.1.1.1 Population	17

A.2.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention.....	17
A.2.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte.....	18
A.2.1.1.4	Studientypen	18
A.2.1.1.5	Studiendauer	19
A.2.1.1.6	Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von RCTs	20
A.2.1.2	Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien in die Nutzenbewertung	20
A.2.1.2.1	Population	21
A.2.1.2.2	Index-Biomarker	21
A.2.1.2.3	Zielgrößen	22
A.2.1.2.4	Studientypen	22
A.2.1.2.5	Studiendauer	22
A.2.1.2.6	Sonstige Studiencharakteristika	22
A.2.1.2.7	Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien	23
A.2.1.3	Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien für die Übertragung der Nutzaussage	23
A.2.1.3.1	Population	24
A.2.1.3.2	Index-Biomarker	24
A.2.1.3.3	Referenz-Biomarker.....	24
A.2.1.3.4	Zielgrößen	24
A.2.1.3.5	Studientypen	25
A.2.1.3.6	Sonstige Studiencharakteristika	25
A.2.1.3.7	Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien	26
A.2.1.4	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	26
A.2.1.5	Informationsbeschaffung	27
A.2.1.5.1	Bibliografische Literaturrecherche	27
A.2.1.5.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien	27
A.2.1.5.2.1	Systematische Übersichten.....	27
A.2.1.5.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister	27
A.2.1.5.2.3	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	27
A.2.1.5.2.4	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	28
A.2.1.5.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen.....	28
A.2.1.5.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen.....	29

A.2.1.5.2.7	Informationen aus der Anhörung	29
A.2.1.5.3	Selektion relevanter Studien	29
A.2.1.5.3.1	Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche	29
A.2.1.5.3.2	Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen.....	29
A.2.1.6	Informationsbewertung.....	30
A.2.1.6.1	Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCTs	30
A.2.1.6.2	Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien	31
A.2.1.6.3	Bewertung des Verzerrungspotenzials von Konkordanzstudien	31
A.2.1.7	Informationssynthese und -analyse	31
A.2.1.7.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
A.2.1.7.2	Meta-Analysen.....	32
A.2.1.7.3	Sensitivitätsanalysen	33
A.2.1.7.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	33
A.2.2	Spezifizierungen und Änderungen der Methodik.....	34
A.3	Details der Ergebnisse	35
A.3.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	35
A.3.1.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung für RCTs	35
A.3.1.1.1	Bibliografische Literaturrecherche	35
A.3.1.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien	36
A.3.1.1.2.1	Systematische Übersichten.....	36
A.3.1.1.2.2	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	37
A.3.1.1.2.3	Öffentlich zugängliche Studienregister	37
A.3.1.1.2.4	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	38
A.3.1.1.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen.....	38
A.3.1.1.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	39
A.3.1.1.2.7	Informationen aus der Anhörung	40
A.3.1.1.2.8	Resultierender Studienpool	40
A.3.1.2	Ergebnisse der Informationsbeschaffung für Prognosestudien	41
A.3.1.2.1	Bibliografische Literaturrecherche	41
A.3.1.2.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien	42
A.3.1.2.2.1	Systematische Übersichten.....	42
A.3.1.2.2.2	Durch den G-BA übermittelte Unterlagen	43
A.3.1.2.2.3	Öffentlich zugängliche Studienregister	43

A.3.1.2.2.4	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden.....	43
A.3.1.2.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen.....	43
A.3.1.2.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen	44
A.3.1.2.2.7	Informationen aus der Anhörung	44
A.3.1.2.2.8	Resultierender Studienpool	44
A.3.1.3	Ergebnisse der Informationsbeschaffung für RCTs und Prognosestudien	46
A.3.1.3.1	Resultierender Studienpool	46
A.3.1.3.2	Laufende Studien	46
A.3.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	48
A.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	48
A.3.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulation der eingeschlossenen RCTs	48
A.3.2.1.2	Studiendesign und Studienpopulation der eingeschlossenen Prognosestudien	53
A.3.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	58
A.3.2.2.1	Einschätzung des Verzerrungspotenzials der RCTs auf Studienebene.....	58
A.3.2.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene der Prognosestudien	61
A.3.3	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und prognostischen Zielgrößen	66
A.3.3.1	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten	66
A.3.3.2	Ergebnisse zu prognostischen Zielgrößen	68
A.4	Kommentar.....	69
A.4.1	Einordnung der Ergebnisse gegenüber anderen systematischen Übersichten	70
A.4.2	Methodik zur Herleitung des Grenzwerts für das Rezidivrisiko.....	71
A.5	Literatur	72
A.6	Studienlisten	80
A.6.1	Studienlisten für RCTs	80
A.6.1.1	Liste der eingeschlossenen Studien	80
A.6.1.2	Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten.....	80
A.6.1.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen.....	81
A.6.1.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen	87
A.6.2	Studienlisten für Prognosestudien	88
A.6.2.1	Liste der eingeschlossenen Studien (Prognosestudien).....	88
A.6.2.2	Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten (Prognosestudien).....	88
A.6.2.3	Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (Prognosestudien)	90

A.6.2.4	Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen (Prognosestudien)	138
A.7	Studiendesigns	140
A.8	Konkordanzstudie	143
A.9	Liste verfügbarer biomarkerbasierter Tests (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)	144
A.10	Annahme eines Grenzwerts für das 10-Jahres-Rezidivrisiko	149
A.11	Suchstrategien	152
A.11.1	Suchstrategien für RCTs	152
A.11.1.1	Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken	152
A.11.1.2	Suche in Studienregistern	159
A.11.2	Suchstrategien für Prognosestudien	161
A.11.2.1	Bibliografische Literaturrecherche	161
A.11.2.2	Suche in Studienregistern	166

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool der Nutzenbewertung.....	10
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von RCTs	20
Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Prognosestudien	23
Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Konkordanzstudien ..	26
Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte laufende Studien.....	38
Tabelle 6: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Genomic Health	39
Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen	40
Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung von RCTs.....	41
Tabelle 9: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens NanoString Technologies	44
Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung – Prognosestudien	45
Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung.....	46
Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Biomarkerstudien.....	48
Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs.....	49
Tabelle 14: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossener RCTs.....	53
Tabelle 15: Charakterisierung des Studiendesigns von eingeschlossenen Prognosestudien ...	54
Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation eingeschlossener Prognosestudien	56
Tabelle 17: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien von eingeschlossenen Prognosestudien	57
Tabelle 18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	60
Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Freiheit von Fernrezidiven.....	66
Tabelle 20: Ergebnisse Freiheit von Fernrezidiven in 10 Jahren	67
Tabelle 21: Ergebnisse Gesamtüberleben	68
Tabelle 22: Angenommene Vor- und Nachteile einer Chemotherapie an 1000 Brustkrebspatientinnen zur Bestimmung eines Grenzwerts für das Rezidivrisiko	150

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings – RCT	36
Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	41
Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings – Prognosestudien.....	42
Abbildung 4: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	45
Abbildung 5: Patientenfluss des eingeschlossenen RCT Paik 2006	59
Abbildung 6: Patientenfluss des eingeschlossenen RCT Martin 2014; eigene Darstellung in Anlehnung an	61
Abbildung 7: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudie Gnant 2014	63
Abbildung 8: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudie Sgroi 2013; eigene Darstellung in Anlehnung an.....	65
Abbildung 9: Interaktionsdesign	140
Abbildung 10: Strategiedesign	141
Abbildung 11: Anreicherungsdesign.....	142
Abbildung 12: Konkordanzstudie	143

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ELISA	enzyme linked immunosorbent assay
ER	Östrogenrezeptor
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HER2/neu	Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2
HTA	health technology assessment
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
PR	Progesteronrezeptor
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RNA	Ribonukleinsäure
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	TNM Classification of Malignant Tumours (TNM-Klassifikation)
UE	unerwünschtes Ereignis
uPA	Urokinase-Typ Plasminogen-Aktivator

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.04.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt.

Definition des Krankheitsbildes

Brustkrebs (Mammakarzinom, ICD-10 C50) ist eine von der Brustdrüse ausgehende bösartige Neubildung, die über verschiedene Stadien fortschreitet: Bei der lokoregional begrenzten Ersterkrankung beschränkt sich die Krankheit auf einen begrenzten Bereich in der Brustdrüse, gegebenenfalls mit einer Ausdehnung auf wenige regionäre Lymphknoten. Bei lokal fortgeschrittenem Brustkrebs hat sich der Krebs auf große Teile der Brust und / oder auf die Brustwand oder Haut ausgebreitet, eine Metastasierung liegt noch nicht vor [1]. Als lokales beziehungsweise lokoregionales Rezidiv wird das Wiederauftreten des Mammakarzinoms u. a. in der Brust und an der Thoraxwand sowie in den regionalen Lymphknoten der Axilla bezeichnet [1]. Es kann isoliert oder auch in Kombination mit Fernmetastasen in anderen Organsystemen vorliegen. Bei Vorliegen von Fernmetastasen ist eine Langzeitheilung nur in Ausnahmefällen zu erreichen. Ein relativ günstiger Krankheitsverlauf kann erwartet werden, wenn Fernmetastasen solitär auftreten und lediglich Knochen und / oder Haut betreffen [1].

Intrinsische Subtypen des Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom wird gemäß Konsensuskonferenz St. Gallen 2011 [2] in 4 intrinsische Subtypen eingeteilt:

- Luminal A: Hormonrezeptor-positiv (für Östrogen- und/oder Progesteron), HER2/neu-negativ, Ki-67 niedrig,
- Luminal B:
 - Hormonrezeptor-positiv, HER2/neu-negativ, Ki-67 hoch oder
 - Hormonrezeptor-positiv, HER2/neu-positiv, jeglicher Ki-67-Wert,
- HER2/neu-positiv, non luminal: Hormonrezeptor-negativ, HER2/neu-positiv,
- Triple negativ: Hormonrezeptor-negativ (für Östrogen und Progesteron), HER2/neu-negativ.

Im Fokus dieses Berichts stehen Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom (entspricht den intrinsischen Subtypen Luminal A und Luminal B, HER2/neu-negativ) mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten, da nur für diese Subgruppe unklar ist, ob sie einen Nutzen von der adjuvanten Chemotherapie haben werden und ob ihnen eine Chemotherapie, die nach den etablierten klinisch-pathologischen Kriterien angezeigt sein könnte, auf Basis des biomarkerbasierten Testresultats erspart werden kann.

Behandlung der Erkrankung nach der Primäroperation

Nach einer erfolgreichen Primäroperation ist das Ziel der adjuvanten Systemtherapie, eine mögliche, jedoch nicht nachgewiesene Mikrometastasierung kurativ zu behandeln und so ein Rezidiv zu verhindern. Die adjuvante Systemtherapie wird

- als Chemotherapie,
- als endokrine Therapie,
- als Antikörpertherapie oder
- als Kombination dieser Therapieformen

durchgeführt. Hierdurch lassen sich die Rezidivrate und die Mortalität reduzieren [1,3-6].

Die Entscheidung für eine adjuvante Systemtherapie beruht auf verschiedenen Faktoren: Patientinnen mit hormonsensitiven Tumoren erhalten zum Beispiel eine endokrine Therapie und Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs eine gezielte Anti-HER2/neu-Therapie, beispielsweise mit Trastuzumab [1,7]. Etablierte Faktoren, die für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie herangezogen werden, sind u. a. Alter, Lymphknotenstatus und Grading; bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten kann diese Entscheidung jedoch nicht allein auf Basis dieser etablierten Faktoren getroffen werden: Ein großer Anteil dieser Patientinnen wird auch ohne Chemotherapie kein Rezidiv erleiden (ca. 80 % nach 10 Jahren; nach einer von R. Kreienberg zur Verfügung gestellten unpublizierten Subgruppenanalyse zu Wolters et al. [8]); daraus ergibt sich, dass nur ein begrenzter Teil dieser Frauen tatsächlich von einer Chemotherapie profitieren würde. Für diese Subgruppe gibt es zurzeit weder eine klare Leitlinienempfehlung noch einen einheitlichen Versorgungsstandard hinsichtlich der Entscheidungsfindung für oder gegen eine Chemotherapie; es handelt sich also um eine Gruppe, für die bislang keine klare Therapieempfehlung gegeben werden kann.

Die Rolle prädiktiver Marker in der Therapieentscheidung

Um die oben beschriebene Situation der unklaren Therapieempfehlung für die hier relevante Subgruppe zu verbessern, wurden mehrere molekularbiologische Marker identifiziert und dahin gehend getestet, ob sie zusätzlich zu den etablierten Markern noch weitere Aussagen zum Krankheitsverlauf und zum Nutzen verschiedener Therapiekonzepte treffen. Dabei erlauben prognostische Marker Aussagen über den zu erwartenden individuellen Krankheitsverlauf bezogen auf das krankheitsfreie oder das Gesamtüberleben, wenn die Patientin nicht oder mit einer Standardtherapie behandelt wird [9]. Ein prädiktiver Marker erlaubt Aussagen zum differenziellen Nutzen einer auf dem Markerstatus basierenden Therapie: Patientinnen, die einen bestimmten Marker exprimieren, haben zum Beispiel einen Nutzen von einer bestimmten Therapie, während Patientinnen, die diesen Marker nicht exprimieren, keinen Nutzen von der Therapie haben [10].

Da ein großer Teil der relevanten Subgruppe von einer Chemotherapie möglicherweise nicht profitiert, ist es von besonderem Interesse, über einen prädiktiven Marker diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Nutzen von der Chemotherapie haben bzw. die, die mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht davon profitieren werden.

Bestimmung von Biomarkern bei Patientinnen mit Mammakarzinom

Biomarkerbasierte Tests beruhen auf unterschiedlichen Methoden, wie zum Beispiel der Immunhistochemie (IHC), der Genexpressionsanalyse oder einem ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). Nachweis und quantitative Bestimmung eines Biomarkers funktionieren bei einigen Methoden über den Einsatz markierter Reagenzien. Dabei sind verschiedene Markierungen (zum Beispiel Fluoreszenzfarbstoffe oder Enzyme) möglich. Die Bestimmung der Biomarker erfolgt an Proben des resezierten Tumorgewebes, welches hierfür meist entweder als schockgefrorenes Frischgewebe oder als formalinfixierter Paraffin-Gewebeblock vorliegen muss.

Bei der IHC handelt es sich um eine Methode zur Lokalisation von Proteinen in Gewebeschnitten [11]. Hierzu werden Chromogene eingesetzt, die auch lichtmikroskopisch nachweisbar sind. Die IHC kann zur Identifikation und Klassifizierung von Tumorzellen, die bestimmte Proteine exprimieren, eingesetzt werden.

Der ELISA beruht auf dem Prinzip einer antikörpergekoppelten enzymatischen Farbreaktion. Hierbei macht man sich ebenfalls die Eigenschaft spezifischer Antikörper zunutze, sich an eine nachzuweisende Struktur zu binden, wobei der Antikörper zuvor mit einem Enzym markiert wird. Der Nachweis erfolgt darüber, dass das Enzym eine chemische Reaktion katalysiert, bei der durch ein Substrat eine bestimmte Farbe entsteht. Mithilfe des ELISA werden unter anderem Proteine nachgewiesen, die in Zusammenhang mit einer Metastasierungsfähigkeit stehen [12,13].

Eine weitere Methode der Tumorklassifizierung ist die Genexpressionsanalyse, in der die Expression oder Aktivität verschiedener Gene gemessen wird. Das Prinzip beruht auf dem Nachweis von Messenger-RNA [14]. Ist die Sequenz eines zu analysierenden DNA- oder RNA-Fragments komplementär zu der Sequenz einer Probe, so kann eine Hybridisierung zwischen beiden stattfinden, die anhand von Markierungen mit (Fluoreszenz-)Farbstoffen nachgewiesen werden kann.

2 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie im Vergleich zu einer biomarkerunabhängigen Entscheidungsstrategie oder einer zweiten biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie

jeweils bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

3 Methoden

Die Zielpopulation der Nutzenbewertung bildeten Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten. Die Prüflintervention bildete eine biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Als Vergleichsintervention galt eine biomarkerunabhängige Entscheidungsstrategie oder eine zweite biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie.

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtüberleben
- krankheitsfreies Überleben (die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft; siehe unten)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse (UEs) sowohl infolge des diagnostischen Tests als auch infolge der sich anschließenden Maßnahmen

Da Patientinnen in der hier relevanten Subgruppe mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden und in den meisten Fällen davon auszugehen ist, dass sie nach Abschluss der Primärtherapie tatsächlich in Remission sind, stellt ein Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachsorgeuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar [15]. Im Einzelfall ist zu prüfen, ob zum Beispiel die Untersuchungen, die im Rahmen einer Studie durchgeführt wurden, den üblichen Empfehlungen entsprechen oder von der regulären Nachsorge abweichen (zum Beispiel wegen einer höheren Frequenz oder unüblicher Diagnostik).

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

Die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erfolgte anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs).

Der Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung gegen eine adjuvante Chemotherapie wurde darüber hinaus auch mithilfe von Prognosestudien (prospektiv geplanten Kohortenstudien) untersucht.

Sollten auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker (Referenz-Biomarker) getroffen werden, sollte zudem geprüft werden, ob sich die Nutzensaussage aus diesen Studien auch auf weitere Biomarker übertragen lässt. Dazu sollten Studien systematisch recherchiert und ausgewertet werden, die die Übereinstimmung der diagnostischen Aussagen der in RCTs validierten Biomarker mit jenen weiterer noch nicht

validierter Biomarker untersuchen (sogenannte Konkordanzstudien; englisch: „concordance studies“).

Eine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur wurde in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanten Primärstudien sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects und Health Technology Assessment Database. Die letzte Suche fand am 01.09.2015 für RCTs und am 27.02.2015 für Prognosestudien statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen, vom G-BA übermittelte Unterlagen und die aus dem Anhörungsverfahren zum vorläufigen Berichtsplan zur Verfügung gestellten Publikationen gesichtet. Zudem wurden Hersteller und die Autoren von Publikationen relevanter Studien zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern, durch den G-BA übermittelten Unterlagen und potenziell relevanter Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Zur Einschätzung der qualitativen Ergebnissicherheit wurde das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene bewertet und jeweils in niedrig oder hoch eingestuft. Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Endpunkten geordnet beschrieben.

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren und keine bedeutsame Heterogenität beobachtet wurde, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten, Zielgrößen bzw. zur positiven und negativen Übereinstimmung werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt, einer Zielgröße oder der Übereinstimmung nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von RCT

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten eine Gesamtzahl von 4270 zu screenenden Treffern. 4186 Treffer wurden im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 84 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 69 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Bei 13 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die in Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden. Die verbliebenen 2 Publikationen zu 2 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen (systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, durch den G-BA übermittelte Unterlagen, Unterlagen von Herstellerfirmen, Informationen aus der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan) wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Informationen aus Autorenanfragen flossen in die Bewertung ein.

Es wurden 8 laufende Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte.

Insgesamt wurden somit 2 randomisierte kontrollierte Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

Nach Konkordanzstudien wurde nicht gesucht, da auf der Grundlage von RCTs keine positiven Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker getroffen werden konnten.

4.1.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung von Prognosestudien

Die systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken ergab nach Ausschluss von Duplikaten eine Gesamtzahl von 5350 zu screenenden Treffern. 4756 Treffer wurden im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Aus der bibliografischen Literaturrecherche verblieben damit 594 potenziell relevante Treffer, die im Volltext gesichtet wurden. Hiervon wurden 576 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Bei 15 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die in Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden. Die verbliebenen 3 Publikationen zu 2 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien zum Studieneinschluss.

Durch die Suche in den weiteren Suchquellen (systematische Übersichten, öffentlich zugängliche Studienregister, öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden, durch den G-BA übermittelte Unterlagen, Unterlagen von Herstellerfirmen, Informationen

aus der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan) wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert. Durch die Suche in Studienregistern wurden, wie bereits in Abschnitt 4.1.1 dargestellt, 8 laufende Studien identifiziert, deren Relevanz nicht abschließend geklärt werden konnte.

Insgesamt wurden somit 2 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert.

4.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

4.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen RCTs

Paik 2006 [16] untersuchte prospektiv geplant die Interaktion zwischen dem Ergebnis des Oncotype DX (RS) und der Variable „Behandlung mit einer zusätzlichen Chemotherapie“. Dazu wurden archivierte Tumorproben der NSABP-B20-Studie retrospektiv ausgewertet. Als primärer Endpunkt wurde die Freiheit von Fernrezidiven festgelegt.

In der zugrunde liegenden randomisierten, kontrollierten NSABP-B20-Studie [17] wurde eine Hormontherapie (Tamoxifen) mit der gleichen Hormontherapie plus Chemotherapie (Methotrexat, Fluorouracil, Tamoxifen oder Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil, Tamoxifen) verglichen. Von 1988 bis 1993 wurden 2363 Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom ohne Lymphknotenmetastasen eingeschlossen. Für die Analyse des Biomarkers standen Tumorproben von 670 der ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen zur Verfügung, die übrigen Tumorproben wurden nicht archiviert oder in vorherigen Studien verbraucht. Eine erfolgreiche Anwendung des Oncotype DX konnte für 651 Tumorproben durchgeführt werden.

Auf eine Anfrage an den Hersteller lieferte dieser eine Subgruppenanalyse von 472 Patientinnen mit HER2/neu-negativen Tumoren.

In der prospektiv-retrospektiven Studie **Martin 2014** [18] wurde die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses (EP-Score und EPclin-Score, der zusätzlich bestimmte klinisch-pathologische Kriterien im Algorithmus berücksichtigt) mit der Variable Behandlung mit einer Chemotherapie untersucht.

Die Analyse des Biomarkers wurde an archivierten Tumorproben der GEICAM-9906-Studie [19] durchgeführt, mit fernrezidivfreiem Überleben als primärem und Gesamtüberleben als sekundärem Endpunkt. In der GEICAM-9906-Studie wurden 2 Chemotherapieregime (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid mit oder ohne Paclitaxel) randomisiert-kontrolliert miteinander verglichen und von 1999 bis 2002 wurden dazu 1246 Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen eingeschlossen. Für die Analyse des Biomarkers standen Tumorproben von 800 der ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen zur Verfügung. Die Tumorproben der anderen Patientinnen waren im Zentrallabor nicht verfügbar oder eine Zustimmung zur Probenanalyse wurde nicht erteilt. Der Biomarker konnte an 555 Östrogenrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Tumorproben erfolgreich bestimmt werden.

4.2.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Prognosestudien

Gnant 2014 [20,21] beschreibt eine retrospektive Auswertung archivierter Tumorproben der multizentrischen ABCSG-8-Studie. In der ABCSG-8-Studie, ein RCT zum Vergleich zweier adjuvanter Hormontherapie-Regime, wurden von 1996 bis 2004 3714 postmenopausale Patientinnen bis zu einem Alter von 80 Jahren mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs in einem frühen Stadium in Österreich randomisiert [22,23].

In der Auswertung von Gnant 2014 wurde retrospektiv an 1478 – verfügbaren und auswertbaren – Tumorproben aus dem Kontrollarm der ABCSG- Studie (ohne adjuvante Chemotherapie) der PAM50 Risk of Recurrence (ROR) score – in anderen Zusammenhängen auch Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay genannt – angewendet und ausgewertet. Die Daten von zum Zeitpunkt der Auswertung bereits verstorbenen Patientinnen (435 von 2255 in der Datenbank) flossen nahezu vollständig in die Auswertung ein; lebende Patientinnen aus dem Ursprungs-RCT wurden erneut nach ihrem Einverständnis gefragt. Die Ergebnisse des biomarkerbasierten Tests wurden dann mit den im Rahmen des RCTs erhobenen Ergebnissen zu den Endpunkten rezidivfreies und fernrezidivfreies Überleben in Beziehung gesetzt, um den prognostischen Wert des Tests bei 1397 HER2/neu-negativen Patientinnen zu bestimmen.

Die retrospektive Auswertung von **Sgroi 2013** [24] beschreibt die Durchführung des Breast Cancer Index (BCI) an konservierten Tumorproben der TransATAC-Datenbank. Diese wurden im Rahmen der ATAC-Studie [25] (ein 3-armiger RCT in 21 Ländern zum Vergleich verschiedener adjuvanter Hormontherapie-Regime, durchgeführt an 9366 Patientinnen, die keine Chemotherapie erhielten) zwischen 1996 und 2000 gesammelt. In den RCT eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen mit einem histologisch bestätigten, operablen, invasiven Mammakarzinom. Von den 5880 Patientinnen der beiden Monotherapie-Arme (Anastrozol und Tamoxifen) wurden 2006 Ergebnisse zu Tumorproben ab 2002 retrospektiv in einer Datenbank erfasst. Proben, die im Vereinigten Königreich gesammelt wurden, wurden bereits für verschiedene andere Biomarkerstudien verwendet [26-28]. Die Auswertung von Sgroi 2013 verwendete dieselben Proben wie die vorangegangenen Studien und schloss Proben von 915 Östrogenrezeptor-positiven Patientinnen ein, für die ein aussagekräftiges Ergebnis für die folgenden 3 Tests vorlag: Breast Cancer Index (BCI), 21-gene recurrence score (Oncotype DX) und ein immunohistochemisches prognostisches Modell (IHC4). Die Testergebnisse wurden mit den in der Datenbank gespeicherten Ergebnissen zu den Endpunkten Fernrezidive, Gesamtüberleben, Gesamtrezidive und brustkrebspezifische Mortalität in Beziehung gesetzt. Es wurden Ergebnisse für die Subgruppe der 597 HER2/neu-negativen Patientinnen dargelegt.

4.3 Übersicht zur Extraktion von berichtsrelevanten Daten

In der prospektiv-retrospektiven Studie von Paik 2006 basieren die Ergebnisse auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen. Die Ergebnisse werden daher im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht verwendet.

In der prospektiv-retrospektiven Studie Martin 2014 wurde die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Behandlung mit Chemotherapie untersucht. Die Ergebnisse zu fernrezidivfreiem Überleben als primärem und Gesamtüberleben als sekundärem Endpunkt werden nachfolgend dargestellt.

Die Ergebnisse der 2 Prognosestudien Gnant 2014 und SgROI 2013 basieren jeweils auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen, sodass diese im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht verwendet werden.

Der resultierende Studienpool mit den relevanten Endpunkten wird in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Studienpool der Nutzenbewertung

Studientyp	Studie	Biomarker	Endpunkte / Zielgrößen		
			Fernrezidive	Rezidive	Gesamtüberleben
RCT	Paik 2006	Oncotype DX	-	-	-
	Martin 2014	EndoPredict	●	-	●
Prognosestudie	Gnant 2014	PAM50 Risk of Recurrence Score	-	-	-
	SgROI 2013	Breast Cancer Index	-	-	-

-: Für den Bericht auswertbare Daten standen nicht zur Verfügung; ●: für den Bericht extrahierte Daten

4.4 Bewertung des Verzerrungspotenzials

4.4.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen RCTs auf Studien- und Endpunktebene

In der Studie von Martin 2014 wird unter anderem aufgrund des hohen Nichtberücksichtigungsanteils von etwa 30 % das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als hoch eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Freiheit von Fernrezidiven wird wegen des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch betrachtet.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurde nicht bewertet, da lediglich berichtet wurde, dass die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Behandlung mit Chemotherapie nicht signifikant war.

4.5 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und Zielgrößen

4.5.1 Ergebnisse aus RCTs

Von den beiden prospektiv-retrospektiven Interaktionsanalysen Paik 2006 und Martin 2014 liefert nur Letztere für den vorliegenden Bericht auswertbare Ergebnisse. Diese werden im Folgenden nach Endpunkten sortiert dargestellt.

4.5.1.1 Ergebnisse zu Freiheit von Fernrezidiven in 10 Jahren

Fernrezidivfreies Überleben wird definiert als Zeitintervall von Randomisierung bis Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs als erstes Ereignis. Todesfälle durch andere Ursachen wurden zensiert. Ipsilaterale Rezidive, regionale invasive Rezidive, kontralaterales Mammakarzinom und alle In-situ-Karzinome wurden nicht als Fernrezidive gewertet. In der Studie wird nicht darauf eingegangen, welche Art und in welcher Frequenz die Diagnostik der Fernrezidive durchgeführt wurde. Da keine gegenteiligen Informationen vorliegen, wird angenommen, dass die Untersuchungen, die im Rahmen der Studie durchgeführt wurden, den üblichen Empfehlungen entsprechen.

Bei den Patientinnen mit niedrigem Testergebnis des EP-Score (EP score < 5) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Freiheit von Fernrezidiven zwischen der Gruppe mit FEC (Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid) und der Gruppe mit FEC & P (Paclitaxel). Das hazard ratio (HR) betrug 1,31 (95 %-KI: [0,35; 4,87]; p = 0,688). Für Patientinnen mit hohem Testergebnis des EP-Score (EP-Score \geq 5) war dieser Unterschied ebenfalls nicht signifikant mit einem HR von 1,07 (95 %-KI: [0,73; 1,55]; p = 0,739). Die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Behandlung mit Chemotherapie war nicht signifikant (p = 0,71).

Für Patientinnen mit niedrigem Testergebnis des EPclin-Score wurde dargestellt, dass in beiden Gruppen keine Ereignisse aufgetreten sind. Bei den Patientinnen mit hohem Testergebnis des EPclin score zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Freiheit von Fernrezidiven zwischen den beiden Gruppen. Das HR betrug 1,11 (95 %-KI: [0,77; 1,59]; p = 0,576). Der p-Wert für die Interaktion wurde nicht angegeben.

4.5.1.2 Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde als sekundärer Endpunkt genannt. Da lediglich berichtet wurde, dass die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Behandlung mit Chemotherapie nicht signifikant war, können weitere Ergebnisse nicht dargestellt werden.

4.6 Laufende Studien

Die laufenden Studien, für die relevante Ergebnisse in Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung erwartbar sind, werden nachfolgend kurz beschrieben. Diese enthalten sowohl randomisierte als auch nicht randomisierte Teile.

In der MINDACT-Studie [29] wird die 70-gene-signature (MammaPrint) mit etablierten klinisch-pathologischen Kriterien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen. Es werden nur Patientinnen mit diskordanter Risikoklassifikation bezüglich der Gabe oder des Verzichts auf eine Chemotherapie randomisiert.

In der TAILORx-Studie [30] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten verglichen. Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 11 bis 25 randomisiert. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 11 erhalten eine alleinige Hormontherapie. Die Ergebnisse zu den 5-Jahres-Daten dieser endokrin behandelten nicht randomisierten Subgruppe wurden vor kurzem publiziert [31].

In der RxPONDER-Studie [32] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen. Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score kleiner oder gleich 25 randomisiert.

In der ADAPT-Studie [33] erhalten in einer Substudie Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten zunächst eine 3-wöchige endokrine Induktionstherapie, bei Patientinnen mit 0 bis 1 befallenen Lymphknoten wird anschließend der Oncotype DX Recurrence Score bestimmt. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 oder von 12 bis 25 mit schlechtem Ansprechen auf die endokrine Therapie werden zwischen 2 identischen Chemotherapieregimen, in inverser Reihenfolge verabreicht, randomisiert.

In der planB-Studie [34] werden unter anderem Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Oncotype DX Recurrence Score größer 11 randomisiert auf 2 verschiedene Chemotherapieregime ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten.

In der OPTIMA-Studie [35] werden verschiedene Multiparameter-Tests in einer Population mit mittlerem Risiko – gemessen an herkömmlichen klinischen Faktoren – in einem adaptiven randomisiert-kontrollierten Design untersucht. Eingeschlossen werden Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 2 befallenen Lymphknoten.

5 Einordnung des Arbeitsergebnisses

Im vorliegenden Bericht konnten lediglich die Ergebnisse einer der 4 eingeschlossenen Studien für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Die Ergebnisse der verbleibenden 3 Studien wurden aufgrund des hohen Anteils nicht berücksichtigter Daten nicht für die Bewertung verwendet. Für die Beantwortung der Fragestellung war die Datenlage auf Basis der 4 eingeschlossenen Studien insgesamt also nicht ausreichend.

Es wurden jedoch 6 laufende Studien identifiziert, für die in den nächsten Jahren relevante Ergebnisse in Bezug auf die Frage der vorliegenden Nutzenbewertung erwartet werden können. Für 3 dieser relevanten laufenden Studien (MINDACT, TAILORx, planB) werden bereits Anfang 2016 Ergebnisse erwartet. Die Ergebnisse dieser Studien können gegebenenfalls im Rahmen des Abschlussberichts berücksichtigt werden.

Aus der TAILORx-Studie wurden aktuell bereits Ergebnisse zur nicht randomisierten Subgruppe der Patientinnen mit einem Recurrence Score von 0 bis 10 publiziert. Die 5-Jahres-Rezidivrate der rein endokrin behandelten Subgruppe wird mit 1,3 % (95 %-KI: [0,8; 2,1]) für lokoregionale und Fernrezidive angegeben. Unter Berücksichtigung der zusätzlich angegebenen 15 kontralateralen Rezidive läge die geschätzte Rezidivrate bei vermutlich über 2 %. Eine genaue Berechnung, die alle Rezidive einschließt, ist aus den Angaben in der Publikation nicht möglich, da die Ereignisse nicht patientenbezogen angegeben werden. Wenn sich diese 5-Jahres-Ergebnisse als ausreichend stabil erweisen, wären die Voraussetzungen des Einsatzes des Tests zur Identifikation einer Gruppe von Patientinnen, die allenfalls marginal von einer Chemotherapie profitieren können, erfüllt.

6 Fazit

Für einen Nutzen bzw. Schaden einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie beim primären Mammakarzinom liegt kein Anhaltspunkt vor, da die Daten von 3 der 4 eingeschlossenen Studien aufgrund der hohen Unvollständigkeit nicht für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet werden können. Die Ergebnisse zu 3 relevanten laufenden Studien (MINDACT, TAILORx, planB) werden Anfang 2016 erwartet. Die Ergebnisse dieser Studien können gegebenenfalls im Rahmen des Abschlussberichts berücksichtigt werden.

Details des Berichts

A.1 Projektverlauf

A.1.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.04.2014 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von biomarkerbasierten Tests zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie beim primären Mammakarzinom beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts sind externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 18.06.2014 Patientenvertreterinnen der Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V. unter anderem zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen konsultiert.

Der vorläufige Berichtsplan in der Version 1.0 vom 05.09.2014 wurde am 15.09.2014 auf der Website des IQWiG veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 13.10.2014 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden am 15.12.2014 in einer wissenschaftlichen Erörterung mit den Stellungnehmenden diskutiert. Die Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan ist auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 22.07.2015) publiziert.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Er wird zur Anhörung gestellt.

Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

A.1.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

- Im Hintergrund wurde die Beschreibung der Risikoklassifikation aktualisiert.
- Auf der Basis der Stellungnahmen und der Erörterung zeigte sich, dass vor dem Hintergrund der klinischen Fragestellung die Zielpopulation präziser definiert werden sollte. Daher wurde diese im gesamten Berichtsplan mit Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten beschrieben.
- Zur besseren Verständlichkeit wurde ein Hinweis eingefügt, dass auch RCTs, die verschiedene Chemotherapieregime miteinander vergleichen, eingeschlossen werden.

- Die Operationalisierung des Endpunkts krankheitsfreies Überleben wurde ausführlicher beschrieben.
- Der Hinweis auf den Einschluss von prospektiv-retrospektiven Studien (vergleiche Simon et al. [36]) wurde ergänzt.
- Ein Abschnitt zum Einbezug von Prognosestudien in die Nutzenbewertung wurde ergänzt.
- Der Abschnitt zum Einbezug von Konkordanzstudien in die Nutzenbewertung wurde konkretisiert.
- Gemäß der Stellungnahme eines Herstellers wurde die Beschreibung eines Tests in Kapitel A.9 aktualisiert.

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan ergaben sich im Vorbericht lediglich redaktionelle Änderungen.

A.2 Details der Methoden

A.2.1 Methodik gemäß Berichtsplan

Die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie erfolgt anhand von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs; vergleiche Abschnitt A.2.1.1).

Der Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidung gegen eine adjuvante Chemotherapie kann darüber hinaus auch mithilfe von Prognosestudien (prospektiv geplante Kohortenstudien, vergleiche Abschnitt A.2.1.2) untersucht werden.

Sollten auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker (Referenz-Biomarker) getroffen werden, wird zudem geprüft, ob sich die Nutzensaussage aus diesen Studien auch auf weitere Biomarker übertragen lässt. Dazu werden Studien systematisch recherchiert und ausgewertet, die die Übereinstimmung der diagnostischen Aussagen der in RCTs validierten Biomarker mit jenen weiterer noch nicht validierter Biomarker untersuchen (sogenannte Konkordanzstudien; englisch: „concordance studies“; vergleiche Abschnitt A.2.1.3).

A.2.1.1 Kriterien für den Einschluss von RCTs in die Nutzenbewertung

A.2.1.1.1 Population

In den Bericht werden Studien zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen. Weiterhin müssen die Patientinnen mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt werden, da dies dem derzeitigen Therapiestandard des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms entspricht [1].

A.2.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die Prüfintervention ist eine biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Als relevante Biomarker in diesem Kontext werden jegliche Tests oder Testkombinationen betrachtet, die molekularbiologische Informationen aus Tumorgewebebeurteilungen beinhalten, die nicht bereits in der aktuellen Risikoklassifikation (Östrogen-, Progesteron-, HER2/neu-Rezeptorstatus, Ki-67, TNM-Status etc.) enthalten sind. Der Auswertungsalgorithmus und in der Regel auch der Grenzwert des Tests müssen prospektiv festgelegt worden sein. Sowohl Testentwicklung als auch -validierung müssen an einer unabhängigen Stichprobe durchgeführt worden sein. Die Ergebnisse des bereits durch das IQWiG bearbeiteten Auftrages zur Bewertung der „Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation“ sollen aktualisiert in den Bericht zum vorliegenden Auftrag einbezogen werden.

Die Vergleichsintervention ist eine biomarkerunabhängige Entscheidungsstrategie oder eine zweite biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie.

Die beiden Entscheidungsstrategien können nur dann verglichen werden, wenn in den zu vergleichenden Studienarmen auch vergleichbare Chemotherapieregime eingesetzt werden – egal ob die Entscheidung auf herkömmliche Weise oder auf der Basis eines Biomarkers getroffen wurde. Nur so ist gewährleistet, dass der beobachtete Effekt auf die Entscheidungsstrategie (und nicht auf das Chemotherapieregime) zurückgeführt werden kann.

Neben Interventionsstudien, die ein Chemotherapieregime versus keine Chemotherapie vergleichen, werden auch Studien eingeschlossen, die verschiedene Chemotherapieregime miteinander vergleichen.

A.2.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Gesamtüberleben
- krankheitsfreies Überleben (die Patientenrelevanz dieses Endpunktes wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft; siehe unten)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- unerwünschte Ereignisse (UEs) sowohl infolge des diagnostischen Tests als auch infolge der sich anschließenden Maßnahmen

Da Patientinnen in der hier relevanten Subgruppe mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden und in den meisten Fällen davon auszugehen ist, dass sie nach Abschluss der Primärtherapie tatsächlich in Remission sind, stellt ein Rezidiv, das im Rahmen von regulären Nachsorgeuntersuchungen entdeckt wird, ein patientenrelevantes Ereignis dar. Im Einzelfall ist zu prüfen, ob zum Beispiel die Untersuchungen, die im Rahmen einer Studie durchgeführt wurden, den üblichen Empfehlungen entsprechen oder von der regulären Nachsorge abweichen (zum Beispiel wegen einer höheren Frequenz oder unüblicher Diagnostik).

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

A.2.1.1.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer Intervention, die in diesem Fall eine Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie auf der Basis eines prädiktiven Biomarkers darstellt.

Für alle unter A.2.1.1.2 genannten Interventionen und alle unter A.2.1.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich

und praktisch durchführbar. Für die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Geeignete Studiendesigns werden in A.7 beschrieben: Grundsätzlich sind Studien denkbar, die einem Interaktionsdesign folgen und in denen Patientinnen auf die Therapie – also eine adjuvante Chemotherapie oder keine (beziehungsweise eine andere Chemotherapie) – randomisiert werden. Bei jeder teilnehmenden Patientin werden in diesem Design die jeweiligen Biomarker erhoben, um die Wechselwirkung zwischen Biomarker-Ausprägung und Therapie bezüglich eines Endpunkts bestimmen zu können [10,37,38]. Möglich sind auch Studien im Strategiedesign [10,37,38], in denen Patientinnen auf die Entscheidungsstrategie randomisiert werden – also eine oder mehrere biomarkerbasierte Strategien oder eine von Biomarker-Werten unabhängige Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie. Bei Verwendung eines Anreicherungsdesigns kann der Nutzen oder Schaden der adjuvanten Chemotherapie in der Regel in erster Linie innerhalb einer Teilpopulation an Patientinnen mit einer spezifischen Markerausprägung bestimmt werden [38]. Rückschlüsse auf den hier interessierenden Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie sind bei diesem Studiendesign jedoch nur bedingt möglich. Modifikationen der genannten Studiendesigns (zum Beispiel das Diskordanzdesign) können ebenfalls dazu geeignet sein, den Nutzen einer markerbasierten Entscheidungsstrategie zu bewerten. Grundsätzlich ist für die Nutzenbewertung auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign nach Simon et al. [36] an archivierten Tumorproben geeignet.

A.2.1.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden RCTs mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von einem Jahr.

A.2.1.1.6 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von RCTs

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von RCTs

Einschlusskriterien	
E1a	Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.1)
E2a	Prüfintervention: biomarkerbasierte Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.2)
E3a	Vergleichsintervention: jegliche biomarkerunabhängige oder eine zweite biomarkerbasierte Entscheidungsstrategie für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.2)
E4a	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt A.2.1.1.3 formuliert
E5a	Studientyp: RCTs, die den Nutzen und ggf. den Zusatznutzen einer biomarkerbasierten Therapieentscheidung evaluieren können, also zum Beispiel Studien im Interaktions-, Strategie- oder Anreicherungsdesign beziehungsweise geeignete Modifikationen (siehe auch Abschnitte A.2.1.1.4, A.2.1.1.5 und Kapitel A.7)
E6a	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [39] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [40] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ICH: International Conference of Harmonization; RCT: randomized controlled trial</p>	

A.2.1.2 Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien in die Nutzenbewertung

Anhand von Prognosestudien soll untersucht werden, ob mithilfe eines biomarkerbasierten Tests eine relevante Anzahl Patientinnen identifiziert werden kann, deren Rezidiv- bzw. Mortalitätsrisiko so gering ist, dass in Abwägung von zu erwartendem Nutzen und Schaden auf eine Chemotherapie verzichtet werden könnte. Denn man kann davon ausgehen, dass unterhalb eines bestimmten Rezidivrisikos die Nachteile einer Chemotherapie, insbesondere SUEs (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse), zum Beispiel Sekundärmalignome und Kardiotoxizitäten [41] ihre Vorteile überwiegen. Falls bei Patientinnen durch Verzicht auf Chemotherapie weniger UEs auftreten, ohne dass dadurch das Risiko für Rezidive und Mortalität relevant ansteigt, ergibt sich für den Test ein patientenrelevanter Nutzen.

Im Rahmen dieser Fragestellung wird untersucht, wie hoch in Prognosestudien das Risiko testnegativer Patientinnen ist, bei Verzicht auf eine Chemotherapie im Verlauf von 10 Jahren ein Rezidiv zu erleiden. Über den Schaden, der durch die Chemotherapie eingetreten wäre, können aus solchen Studien keine Aussagen abgeleitet werden. Daher werden für diesen Bericht Annahmen über den zu erwartenden Nutzen und Schaden einer Chemotherapie getroffen (bzw. aus der Literatur übernommen) und zur Bewertung des Nutzens eines biomarkerbasierten Tests zugrunde gelegt. Eine weitere Annahme für die Nutzenbewertung

auf Basis von Prognosestudien ist, dass es einen Grenzwert für das Rezidivrisiko gibt, unterhalb dessen die Nachteile einer Chemotherapie ihre Vorteile aller Voraussicht nach überwiegen und daher eine Chemotherapie nicht mehr als empfehlenswert angesehen werden kann.

In der Praxis wird als Entscheidungsgrundlage gegen eine Chemotherapie (mit oder ohne biomarkerbasierten Test) in der Regel das Rezidivrisiko innerhalb von 10 Jahren herangezogen [1]. Darüber hinaus liefern die meisten Biomarker ein Ergebnis, das sich auf das (10-Jahres-)Rezidivrisiko bezieht. Aus diesem Grund wird im Rahmen dieser Fragestellung der Grenzwert für das 10-Jahres-Rezidivrisiko betrachtet.

Um aus einer Prognosestudie für einen Biomarker einen patientenrelevanten Nutzen bezogen auf die Entscheidung gegen eine adjuvante Chemotherapie ableiten zu können, müssen die beiden im folgenden genannten Kriterien erfüllt sein:

- 1) Vorhersage des Rezidivrisikos mit großer Wahrscheinlichkeit unter 5 %,
- 2) bei einem relevanten Anteil aller Patientinnen (mindestens 15 %) testnegativ.

Weil die Annahmen und Abwägungen von Nutzen und Schaden der Chemotherapie unsicher sind, kann im Rahmen der Nutzenbewertung aus Prognosestudien in der Regel maximal ein Anhaltspunkt abgeleitet werden. Weitere Angaben zu den beiden oben genannten Kriterien befinden sich in Kapitel A.10.

A.2.1.2.1 Population

In den Bericht werden Prognosestudien zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.1). Weiterhin müssen die Patientinnen mit adjuvanter endokriner Therapie behandelt werden, da dies dem derzeitigen Therapiestandard des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms entspricht [1]. Patientinnen dürfen darüber hinaus keine Chemotherapie erhalten.

A.2.1.2.2 Index-Biomarker

Index-Biomarker ist jeglicher biomarkerbasierter Test, aus dem sich das 10-Jahres-Rezidivrisiko für die Zielpopulation ableiten und einer Therapieempfehlung gegen eine Chemotherapie zuordnen lässt. Als relevante Biomarker in diesem Kontext werden, wie auch in Abschnitt A.2.1.1.2 beschrieben, jegliche Tests oder Testkombinationen betrachtet, die molekularbiologische Informationen aus Tumorgewebeproben beinhalten, die nicht bereits in der aktuellen Risikoklassifikation enthalten sind. Der Auswertungsalgorithmus und in der Regel auch der Grenzwert des Tests müssen prospektiv festgelegt worden sein. Sowohl Testentwicklung als auch -validierung müssen an einer unabhängigen Stichprobe durchgeführt worden sein. Anhand des berichteten Testergebnisses lässt sich die Zielpopulation dichotom einer Therapieempfehlung für oder gegen adjuvante Chemotherapie zuordnen. Im Unterschied zur Nutzenbewertung von RCTs (siehe Abschnitt A.2.1.1.2) muss

der Einsatz des Tests jedoch nicht mit dem primären Ziel erfolgt sein, eine Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie zu treffen.

A.2.1.2.3 Zielgrößen

Als Zielgröße wird rezidivfreies Überleben über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren (siehe Abschnitt A.2.1.1.3) betrachtet. Dabei sind diese Zielgrößen sowohl bei Testpositiven als auch Testnegativen relevant und werden daher vergleichend betrachtet.

A.2.1.2.4 Studientypen

Es werden prospektiv geplante Kohortenstudien mit nachvollziehbarem Patientenfluss betrachtet, aus denen sich das Risiko für Rezidive ableiten lässt. Da auf eine Vergleichsgruppe verzichtet wird, ist es erforderlich, dass die Zielpopulation (vergleiche Abschnitt A.2.1.2.1) bezüglich prognostischer Faktoren angemessen abgebildet ist. Grundsätzlich sind für die Nutzenbewertung auch prospektiv geplante Prognosestudien geeignet, in denen Tumormaterial konserviert und später retrospektiv mit einem Biomarker untersucht wurde.

A.2.1.2.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer der Nachbeobachtung von 10 Jahren. Um das Rezidivrisiko mit hoher Präzision schätzen zu können, wird die mediane Dauer der Nachbeobachtung auf mindestens 10 Jahre festgelegt.

A.2.1.2.6 Sonstige Studiencharakteristika

Es werden Studien eingeschlossen, die ab dem Jahr 2000 publiziert wurden. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass erst seit den 1990er-Jahren der HER2/neu-Rezeptorstatus erhoben wird und dies eine Voraussetzung für die Definition der Zielpopulation dieser Bewertung darstellt (vergleiche Abschnitt A.2.1.2.1). Zudem ist für die einzuschließenden Prognosestudien eine mediane Nachbeobachtungszeit von mindestens 10 Jahren festgelegt (vergleiche Abschnitt A.2.1.2.5). Studien, die vor dem Jahr 2000 publiziert wurden, können daher noch nicht die für die Definition der Zielpopulation benötigten Informationen zum HER2/neu-Rezeptorstatus liefern und werden aus diesem Grund nicht berücksichtigt. Die Beschränkung des Publikationszeitraums erfolgt im Rahmen der Literaturrecherche.

A.2.1.2.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Prognosestudien

Tabelle 3: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Prognosestudien

Einschlusskriterien	
E1b	Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten, die keine Chemotherapie erhalten haben (siehe auch Abschnitt A.2.1.2.1)
E2b	Index-Biomarker: biomarkerbasierter Test zur Bestimmung des Rezidiv- und/oder Mortalitätsrisikos (siehe auch Abschnitt A.2.1.2.2)
E3b	Zielgröße: rezidivfreies Überleben über einen Zeitraum von mindestens 10 Jahren (siehe auch Abschnitt A.2.1.2.3)
E4b	Studientyp: prospektiv geplante Kohortenstudien (siehe auch Abschnitte A.2.1.2.4, A.2.1.2.5)
E5b	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [39] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des STROBE-Statements [42] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zu Studienmethodik und -ergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; ICH: International Conference of Harmonization; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</p>	

A.2.1.3 Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien für die Übertragung der Nutzaussage

Studien, die die Übereinstimmung der biomarkerbasierten Therapieempfehlungen von 2 oder mehreren Biomarkern untersuchen (Konkordanzstudien), werden im Rahmen des vorliegenden Berichts nur dann systematisch recherchiert und ausgewertet, wenn zuvor auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker (Referenz-Biomarker) getroffen werden konnten.

Eine kurze Erläuterung und schematische Darstellung von Konkordanzstudien findet sich in Kapitel A.8. Bei Konkordanzstudien wird der Referenz-Biomarker und gleichzeitig ein oder mehrere weitere Index-Biomarker (für den / die noch keine hinreichende Evidenz im Rahmen von RCTs vorliegt) bei allen Patientinnen bestimmt und anschließend die Übereinstimmung (Konkordanz) der biomarkerbasierten Therapieempfehlungen untersucht (siehe auch Abschnitt A.2.1.3.4).

Ableitung des Nutzens von biomarkerbasierten Tests aus Konkordanzstudien

Identifiziert ein Index-Biomarker eine Teilpopulation, die ausreichend vergleichbar mit jener ist, die der Referenz-Biomarker identifiziert (dessen Nutzen bereits nachgewiesen ist; siehe auch Abschnitt A.2.1.3.4), kann die Nutzaussage bezüglich des Referenz-Biomarkers auf den Index-Biomarker übertragen werden. Dadurch wird der Index-Biomarker jedoch nicht

zum Referenz-Biomarker in weiteren Konkordanzstudien. Zur Festlegung des Kriteriums für eine ausreichende Vergleichbarkeit siehe Abschnitt A.2.1.3.4.

Zu berücksichtigen ist, dass bei diesem Verfahren die Ergebnisunsicherheiten der Nutzen- und der Konkordanzstudien kumulieren. Aus diesem Grund ist es erforderlich, dass aus den RCTs mindestens ein Hinweis auf einen Nutzen und für die Konkordanzstudien ein niedriges Verzerrungspotenzial gegeben sind, um insgesamt für die Übertragung des Nutzens von einer ausreichend hohen Aussagesicherheit ausgehen zu können. Eine übertragene Nutzensaussage anhand von Konkordanzstudien entspricht in der Regel einem Anhaltspunkt.

Wie in Abschnitt A.2.1.2 dargestellt, kann in bestimmten Fällen auch aus Prognosestudien ein Anhaltspunkt für einen Nutzen eines Biomarkers abgeleitet werden. Eine Nutzenableitung aus der Kombination aus Prognosestudien (Nutzen des Referenz-Biomarkers) und Konkordanzstudien ist in der Regel mit zu großer Unsicherheit behaftet, die vor dem Hintergrund der schwerwiegenden Konsequenzen einer falschen Entscheidung in dieser Indikation nicht akzeptabel ist.

A.2.1.3.1 Population

In den Bericht werden Studien zu Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschlossen (siehe auch Abschnitt A.2.1.1.1).

A.2.1.3.2 Index-Biomarker

Als Index-Biomarker gelten biomarkerbasierte Strategien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, für die noch keine hinreichende Evidenz im Rahmen von RCTs vorliegt.

A.2.1.3.3 Referenz-Biomarker

Als Referenz-Biomarker wird jegliche biomarkerbasierte Teststrategie berücksichtigt, für die auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen (mindestens Hinweis) getroffen werden konnten. Wurden für mehrere biomarkerbasierte Teststrategien positive Aussagen zum Nutzen getroffen, werden alle Konkordanzstudien berücksichtigt, die diese Tests mit anderen biomarkerbasierten Tests vergleichen.

A.2.1.3.4 Zielgrößen

Aufgrund der Relevanz der Konsequenzen sowohl für korrekt als auch für falsch diagnostizierte Patientinnen (Möglichkeit der Reduktion des Rezidivrisikos beziehungsweise Ersparnis einer unnötigen Chemotherapie versus Vorenthaltung einer potenziell wirksamen Chemotherapie beziehungsweise Durchführung einer unnötigen Chemotherapie) sollten sowohl die positive als auch die negative Übereinstimmung überprüft werden.

Es muss sowohl eine positive (Anteil der Index-Biomarker-positiven Ergebnisse an den Referenz-Biomarker-positiven Ergebnissen) als auch eine negative Übereinstimmung (Anteil

der Index-Biomarker-negativen Ergebnisse an den Referenz-Biomarker-negativen Ergebnissen) von 90 % vorliegen, damit im Rahmen dieses Berichts von einer ausreichenden Übereinstimmung ausgegangen werden kann. Die 90 %-Grenze ist angelehnt an die geforderte Konkordanz der HER2-Testung zu einem validierten FISH-Assay in derselben Indikation [43]. Da es sich um eine Schätzung handelt, die mit Unsicherheit behaftet ist, sollte die untere Grenze des 95 %-KI sowohl für die geschätzte positive als auch negative Übereinstimmung höher als 90 % sein. Die positiven und negativen Übereinstimmungen müssen deshalb aus patientenbezogenen Vierfeldertafel-Daten ableitbar sein.

Ergänzend kann die zufallskorrigierte Übereinstimmung auch mittels Cohens Kappa beschrieben werden, diese wird jedoch nicht für die Entscheidung herangezogen, ob eine Nutzensaussage übertragen werden kann.

A.2.1.3.5 Studientypen

Eingeschlossen werden Querschnitt- und Kohortenstudien, die sich auf eine Testanwendung beziehen, in der der Status des Referenz-Biomarkers unbekannt ist (entsprechend Phase 3 nach Köbberling et al. [44]) oder zumindest nicht die Auswahl des Patientinnenkollektivs beeinflusst. Sogenannte diagnostische Fall-Kontroll-Studien (Phase 2) werden daher ausgeschlossen.

A.2.1.3.6 Sonstige Studiencharakteristika

Konkordanzstudien müssen bezüglich ihrer Populationen und der eingesetzten Biomarker den RCTs hinreichend ähnlich sein, in denen der patientenrelevante Nutzen der Referenz-Biomarker gezeigt werden konnte. Die Vergleichbarkeit der Populationen wird anhand klinischer Prognosefaktoren (Alter, TNM-Klassifikation, Rezeptorstatus etc.) beurteilt. Die technische Äquivalenz des Referenz-Biomarkers in RCTs einerseits und in Konkordanzstudien andererseits wird anhand technischer Kriterien der Testdurchführung bewertet (Art der Probengewinnung und -aufbereitung, diagnostisches Verfahren, Auswertungsalgorithmus inklusive Grenzwert[en] etc.). Sind eine hinreichende Vergleichbarkeit der Populationen oder eine technische Äquivalenz der Referenz-Biomarker nicht gegeben, ist die Nutzensaussage aus den RCTs nicht auf Index-Biomarker übertragbar.

A.2.1.3.7 Tabellarische Übersicht über die Kriterien für den Einschluss von Konkordanzstudien

Tabelle 4: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss von Konkordanzstudien

Einschlusskriterien	
E1c	Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten (siehe auch Abschnitt A.2.1.3.1)
E2c	Index-Biomarker: Biomarker zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, für den noch keine hinreichende Evidenz im Rahmen von RCTs vorliegt (siehe auch Abschnitt A.2.1.3.2)
E3c	Referenz-Biomarker: Biomarker zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie, für den auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen getroffen werden konnten (siehe auch Abschnitt A.2.1.3.3)
E4c	Zielgrößen: Prozentuale Übereinstimmung der positiven und negativen Testergebnisse (siehe auch Abschnitt A.2.1.3.4)
E5c	Studientyp: Konkordanzstudien (entsprechend Phase 3 nach Köbberling et al. [44]; siehe auch Abschnitt A.2.1.3.5)
E6c	Hinreichende Vergleichbarkeit der Population mit der Population des RCT aus E3b hinsichtlich prognostischer Faktoren wie Alter, Rezeptorstatus (ER, PR, HER2/neu) und TNM-Klassifikation (siehe auch Abschnitt A.2.1.3.6)
E7c	Hinreichende technische Äquivalenz des Testverfahrens in E3b und des Testverfahrens im RCT aus E3b (siehe auch Abschnitt A.2.1.3.6)
E8c	Vollpublikation verfügbar ^a
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des STARD-Statements [45] oder des STROBE-Statements [42] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.</p> <p>STARD: Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy Studies; STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.</p> <p>HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; PR: Progesteronrezeptor; RCT: randomized controlled trial; TNM: TNM Classification of Malignant Tumours</p>	

A.2.1.4 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1a/b/c (Population) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen dieses Kriterium erfüllt ist. Liegen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1a/b bei weniger als 80 % erfüllt ist, werden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorliegen.

Ebenfalls eingeschlossen werden Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2a/b erfüllen (Prüfintervention/Index-Biomarker) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3a (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe des RCT).

A.2.1.5 Informationsbeschaffung

Im Rahmen des vorliegenden Berichts werden zunächst RCTs und Prognosestudien systematisch recherchiert und ausgewertet. Konnten auf der Grundlage von RCTs positive Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker getroffen werden (siehe Abschnitt A.2.1.3), werden zudem Konkordanzstudien zu diesem Biomarker systematisch recherchiert und ausgewertet.

A.2.1.5.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wird in folgenden bibliografischen Datenbanken durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

A.2.1.5.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, werden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse werden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt A.2.1.5.3 „Selektion relevanter Studien“).

A.2.1.5.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

A.2.1.5.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister werden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov,
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal,
- European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register.

A.2.1.5.2.3 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wird nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von folgenden Zulassungsbehörden gesucht:

- European Medicines Agency. Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>,
- Food and Drug Administration. Website. URL: <http://www.fda.gov>.

A.2.1.5.2.4 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Die vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleiteten Referenzen werden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

A.2.1.5.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Biomarker ist es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, werden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [46].

Die Hersteller werden darum gebeten, die Informationen in einem zweistufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgt dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellen die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Biomarker zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen ist außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wird.

Folgende Hersteller werden angefragt:

- Agendia, Inc.,
- American Diagnostica GmbH,
- bioTheranostics, Inc.,
- Clariant Diagnostic Services, Inc.,
- Genomic Health, Inc.,
- Janssen Diagnostics, LLC,
- NanoString Technologies, Inc.,
- QIAGEN Marseille SA,
- Randox Laboratories Limited,
- Sividon Diagnostics GmbH.

Sofern im Verlauf der Projektbearbeitung weitere Biomarker identifiziert werden, werden auch die Hersteller dieser Tests angefragt.

A.2.1.5.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es werden Anfragen an die Autoren der Publikationen gestellt, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten lassen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen sind und keine Sponsoren, in der Regel die Hersteller einer der geprüften Biomarker, zu einer Studie identifizierbar sind.

A.2.1.5.2.7 Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans und des Vorberichts erfolgt eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen kann. Relevante Informationen aus diesen Anhörungen werden im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt.

A.2.1.5.3 Selektion relevanter Studien

A.2.1.5.3.1 Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten und zu screenenden Treffer werden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 2, Tabelle 3, Tabelle 4) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen werden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgen durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

A.2.1.5.3.2 Selektion relevanter Studien aus weiteren Suchquellen

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister,
- vom G-BA übermittelte Unterlagen.

Informationen aus den folgenden Suchquellen werden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet; ein zweiter Reviewer überprüft den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden,
- Unterlagen von Herstellerfirmen,
- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan und zum Vorbericht eingereichte Informationen.

Die identifizierten relevanten systematischen Übersichten werden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht, deren Relevanz von 2 Reviewern unabhängig voneinander geprüft wird.

Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

A.2.1.6 Informationsbewertung

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung und gegebenenfalls für die Übertragung der Nutzaussage relevanten Ergebnisse werden hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert.

A.2.1.6.1 Bewertung des Verzerrungspotenzials von RCTs

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientinnen sowie der behandelnden Person
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips (ITT: intention to treat)
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wird zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter (A) aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten finden die unter (B) genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A.2.1.6.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials von Prognosestudien

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials und der Übertragbarkeit von Prognosestudien erfolgt anhand eines Instruments von Wolff et al. [47], das in Anlehnung an die Arbeiten von Hayden et al. [48] und Altman et al. [49] entwickelt wurde. Das Verzerrungspotenzial der Prognosestudien wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führt nicht zum Ausschluss aus der Bewertung. Die Klassifizierung dient vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusst die Sicherheit der Aussage.

A.2.1.6.3 Bewertung des Verzerrungspotenzials von Konkordanzstudien

Verzerrungspotenzial und Übertragbarkeit werden analog zur Bewertung von Studien zur diagnostischen Güte mithilfe des QUADAS-2-Instruments bewertet [50]. Das Verzerrungspotenzial von Konkordanzstudien wird als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

A.2.1.7 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

A.2.1.7.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten, Zielgrößen bzw. zur positiven und negativen Übereinstimmung werden im Bericht vergleichend beschrieben.

In bestimmten Fällen werden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt, einer Zielgröße oder der Übereinstimmung nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies trifft insbesondere zu, wenn viele Patientinnen nicht in der Auswertung enthalten sind. Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % ist. In der Literatur werden zum

Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 % als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [51].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [52].

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

Das Vorgehen zu Nichtberücksichtigungsanteilen bei Prognose- und Konkordanzstudien erfolgt analog zu RCTs. Da in Prognose- und in Konkordanzstudien Referenz-Biomarker positive und negative Patientinnen getrennt voneinander ausgewertet werden, werden die Nichtberücksichtigungsanteile auch innerhalb dieser Gruppen betrachtet.

A.2.1.7.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, werden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [53]. In begründeten Ausnahmefällen werden Modelle mit festen Effekten eingesetzt. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für stetige Variablen wird die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen werden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [54].

Die Effektschätzer und KIs aus den Studien werden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgt die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [55]. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0,2$ für Heterogenitätstest), wird der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive KI dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität werden die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt. Außerdem wird untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt A.2.1.7.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt A.2.1.7.4).

Die Meta-Analysen von Prognosestudien zur Schätzung des gepoolten Rezidivrisikos bzw. von Konkordanzstudien zur Schätzung der gepoolten positiven und negativen Übereinstimmung werden entsprechend dem Vorgehen bei Meta-Analysen von RCTs erstellt.

A.2.1.7.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sind Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Auswertungszeitpunkten oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wird für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wird.

A.2.1.7.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt A.2.1.7.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Patientencharakteristika (zum Beispiel Alter, Ethnizität)
- prognostische Faktoren für ein Rezidiv (zum Beispiel Lymphknotenbefall, Tumorgröße, Grading, HER2/neu-Status, Hormonsensitivität)
- Begleiterkrankungen

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Nutzenbeleg auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen eingeschränkt werden.

A.2.2 Spezifizierungen und Änderungen der Methodik

Änderungen der Methoden im Vergleich zum Berichtsplan

- Es wurden keine Änderungen durchgeführt.

A.3 Details der Ergebnisse

A.3.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

A.3.1.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für RCTs

A.3.1.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Für die Nutzenbewertung auf Basis von RCTs konnten 2 Studien (2 Publikationen) identifiziert werden.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A.11.1. Die letzte Suche fand am 29.07.2015 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A.6.1.3.

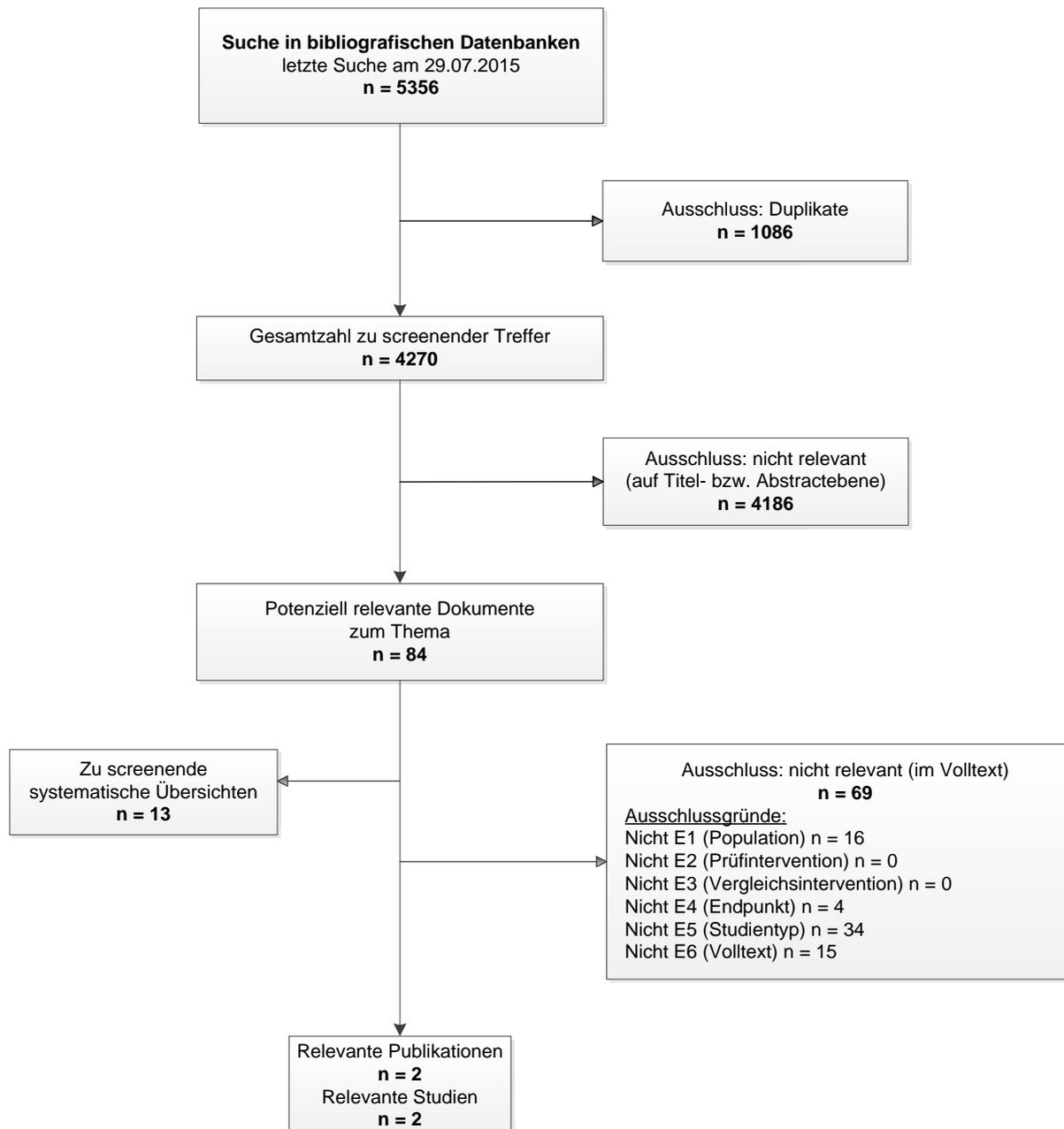


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings – RCT

A.3.1.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

A.3.1.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Recherche wurden 13 relevante systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in A.6.1.2. Deren Sichtung ergab keine relevante Publikation bzw. Studie, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurden.

A.3.1.1.2.2 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 200 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieben damit 2 im Volltext zu sichtende Dokumente.

2 Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A.6.1.4.

Kein Dokument erfüllte nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für diesen Bericht definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

A.3.1.1.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt A.2.1.5.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Tabelle 5: In Studienregistern identifizierte laufende Studien

Studienregister ID	Studie	Untersucher Test	Studienregister	Status	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
NCT00433589, EUCTR2005-002625-31	MINDACT	70-gene-signature	ClinicalTrials.gov [29], EU Clinical Trials Register [56]	laufend	nein
NCT00310180, NCT02050750, 2007-003810-32	TAILORx	Oncotype DX	ClinicalTrials.gov [30], [57], EU Clinical Trials Register [58]	laufend	nein
NCT01272037, 2012-000174-37	RxPONDER	Oncotype DX	ClinicalTrials.gov [32], EU Clinical Trials Register [59]	laufend	nein
2011-001462-17	ADAPT	Oncotype DX	EU Clinical Trials Register [33]	laufend	nein
2012-000576-42	ICORG12-01 SWOG S1007	Oncotype DX	EU Clinical Trials Register [60]	laufend	nein
UMIN000002834	Utility of Gene Prognostic Signature MammaPrint for Early-Breast Cancer ^a	MammaPrint	Japan Primary Registries Network [61]	laufend	nein
NCT01222052	NNBC3-Europe	uPA/PAI-1	ClinicalTrials.gov [62]	laufend	nein
NCT00887536	B-46-I/07132	Kein spezifischer biomarkerbasierter Test	ClinicalTrials.gov [63]	laufend	nein
a: Prognosestudie EU CTR: European Union Clinical Trials Register					

Für laufende Studien wurden keine Autorenanfragen gestellt.

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A.11.1.2. Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 12.12.2014 statt.

A.3.1.1.2.4 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA sowie der Website der FDA wurden keine für den vorliegenden Bericht relevanten öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert.

A.3.1.1.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Von den in Abschnitt A.2.1.5.2.5 genannten Herstellern unterschrieben Agendia, American Diagnostica GmbH, Genomic Health, NanoString Technologies und Sividon Diagnostics die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung.

bioTheranostics, Clariant Diagnostic Services, Janssen Diagnostics, QIAGEN Marseille und Randox Laboratories unterschrieben diese nicht.

Die nachfolgende Tabelle 6 dokumentiert die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant identifiziert wurden.

Tabelle 6: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Genomic Health

Studie	Verfügbare Dokumente
Paik 2006	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Subgruppenanalyse zu Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom [64] ▪ Flowcharts zum Patientenfluss [64]
SWOG 8814 ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Der Hersteller gibt an, dass eine Subgruppenanalyse zu Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom nicht durchführbar ist, da nur noch 209 der 367 Patientinnen in dieser Subgruppe enthalten wären, auf die nur 62 der 143 Ereignisse des primären Endpunkts krankheitsfreies Überleben und 40 von 102 Ereignissen des sekundären Endpunkts Gesamtüberleben entfallen. Dadurch wird die statistische Power auf unter 30 % reduziert [64].
<p>a: Die Studie konnte nicht für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen werden. HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2</p>	

A.3.1.1.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Für die vorliegende Bewertung wurden für 2 Studien Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 7. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

Tabelle 7: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Martin 2014	<ul style="list-style-type: none"> An welcher Kohorte wurde der Endopredict Test entwickelt und validiert? 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Verweis auf ergänzendes Material in Referenz 6 der Publikation
	<ul style="list-style-type: none"> Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und Gesamtrezidivrate 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Verweis auf Abbildung S3 in ergänzendem Material zur Publikation für die Gesamtmortalität, unpublizierte Daten zu Gesamtrezidiven und zur Gesamtmortalität können nicht zur Verfügung gestellt werden
	<ul style="list-style-type: none"> Detaillierte Informationen zu den Gründen, warum nur 800 der 1156 Tumorstadien, für die ein Informed Consent vorlag, in der Analyse des EndoPredict berücksichtigt wurden 	ja	<ul style="list-style-type: none"> Die Studie ist sehr alt, der einzige registrierte Grund ist, dass die Tumorstadien nicht im Zentrallabor verfügbar waren, nicht aber die spezifischen Gründe dafür
ICE II GBG-52 ^a	<ul style="list-style-type: none"> Ist eine Interaktionsanalyse zu uPA/PAI-1 möglich? 	ja	<ul style="list-style-type: none"> In der ICE-2 Studie liegen leider nicht von allen Patientinnen Daten zu uPA/PAI-1 vor. Basierend auf den Proteasen wurden nur 9 % (n = 35) der Patientinnen in die Studie aufgenommen. Die geringe Fallzahl lässt daher leider keine weiteren Analysen zu uPA/PAI 1 zu, da wir kein Frischgewebe, sondern nur Formalinfixiertes Paraffineingebettetes Gewebe im Rahmen der Studie untersucht haben.
a: Die Studie konnte nicht für die vorliegende Nutzenbewertung verwendet werden.			

A.3.1.1.2.7 Informationen aus der Anhörung

In den Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden insgesamt 2 aus Sicht der Stellungnehmenden für die Nutzenbewertung relevante Studien genannt. Daraus wurde keine relevante Studie identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurde.

A.3.1.1.2.8 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

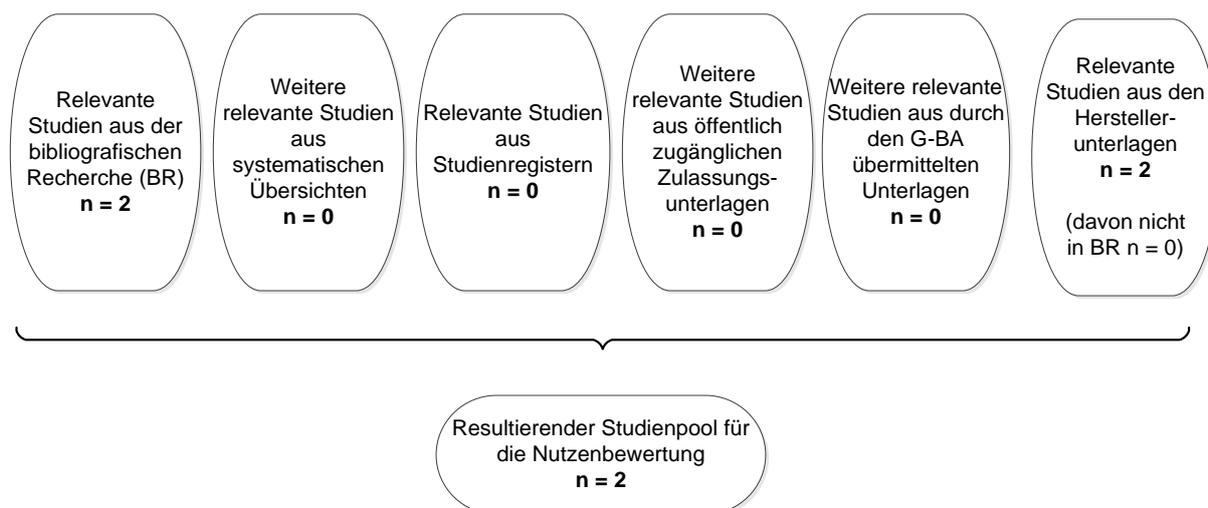


Abbildung 2: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien (2 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 8).

Tabelle 8: Studienpool der Nutzenbewertung von RCTs

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Herstellerunterlagen	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Paik 2006	ja [16]	ja [64]	nein
Martin 2014	ja [18]	nein	nein

A.3.1.2 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für Prognosestudien

A.3.1.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 3 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien zum Studieneinschluss. Für die Nutzenbewertung konnten 2 Studien (3 Publikationen) identifiziert werden.

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Abschnitt A.11.2.1. Die Suche fand am 27.02.2015 statt.

Die Zitate der als Volltexte geprüft, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A.6.2.3.

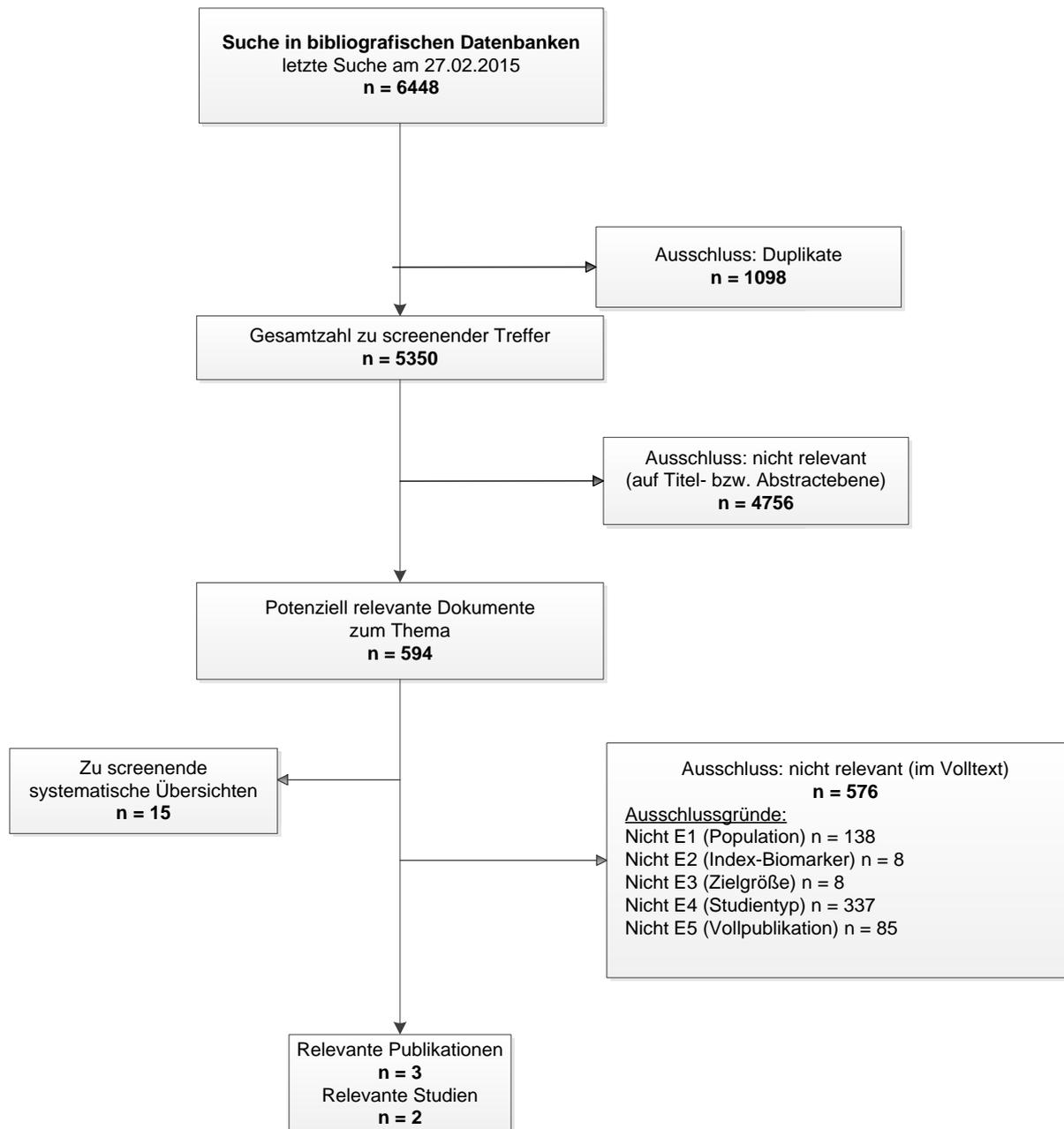


Abbildung 3: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings – Prognosestudien

A.3.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien bzw. Informationen zu relevanten Studien

A.3.1.2.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Recherche sowie durch Sichtung der Unterlagen des G-BA wurden 16 relevante systematische Übersichten identifiziert – die entsprechenden Zitate finden sich in Abschnitt A.6.2.2. Deren Sichtung ergab keine relevante Publikation bzw. keine Studie, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurde.

A.3.1.2.2.2 Durch den G-BA übermittelte Unterlagen

Insgesamt wurden 200 Referenzen vom G-BA mit Auftragserteilung an das IQWiG weitergeleitet.

Diese wurden auf Duplikate zur bibliografischen Literaturrecherche und im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings auf auszuschließende Dokumente überprüft. Nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer verblieben damit 15 im Volltext zu sichtende Dokumente.

13 Dokumente wurden von beiden Reviewern im Rahmen der Volltextsichtung nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Zitate der ausgeschlossenen Dokumente finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt A.6.1.4.

Bei einem weiteren Dokument handelte es sich um eine relevante systematische Übersicht, die nicht bereits im Rahmen der bibliografischen Recherche identifiziert worden war (siehe Abschnitt A.3.1.2.2.1) sowie ein Dokument, dass bereits über die Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden identifiziert wurde (siehe Abschnitt A.3.1.2.2.4).

A.3.1.2.2.3 Öffentlich zugängliche Studienregister

Das Ergebnis der Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern findet sich in Abschnitt A.3.1.1.2.3.

A.3.1.2.2.4 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Website der EMA wurden keine für den vorliegenden Bericht relevanten öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert.

Auf der Website der FDA wurden zum Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay – in anderen Zusammenhängen auch PAM50 Test genannt – für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Zur Premarket Notification No.: k130010 [65]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten. Jedoch fanden sich in diesem Dokument Daten zu einer bereits identifizierten Prognosestudie.

A.3.1.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Von den in Abschnitt A.2.1.5.2.5 genannten Herstellern unterschrieben Agendia, American Diagnostica GmbH, Genomic Health, NanoString Technologies und Sividon Diagnostics die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung. bioTheranostics, Clariant Diagnostic Services, Janssen Diagnostics, QIAGEN Marseille und Randox Laboratories unterschrieben diese nicht.

Die nachfolgende Tabelle 9 dokumentiert die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant identifiziert wurden. Insgesamt wurde eine Studie für die Nutzenbewertung auf Basis von Prognosestudien als relevant eingestuft.

Tabelle 9: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens NanoString Technologies

Studie	Verfügbare Dokumente
Gnant 2014	Studienbericht [66] Studienbericht [67]

Darüber hinaus enthielten die Angaben von Herstellerfirmen Hinweise auf potenziell relevante laufende Prognosestudien (vergleiche Abschnitt A.3.1.3.2).

A.3.1.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Eine Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien war nicht erforderlich, da sicher nicht zu erwarten war, dass solche Informationen einen relevanten Einfluss auf die Bewertung haben würden.

A.3.1.2.2.7 Informationen aus der Anhörung

In den Stellungnahmen zum vorläufigen Berichtsplan wurden insgesamt 2 aus Sicht der Stellungnehmenden für die Nutzenbewertung relevante Studien genannt. Daraus wurde keine relevante Studie identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurde.

A.3.1.2.2.8 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 4 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.

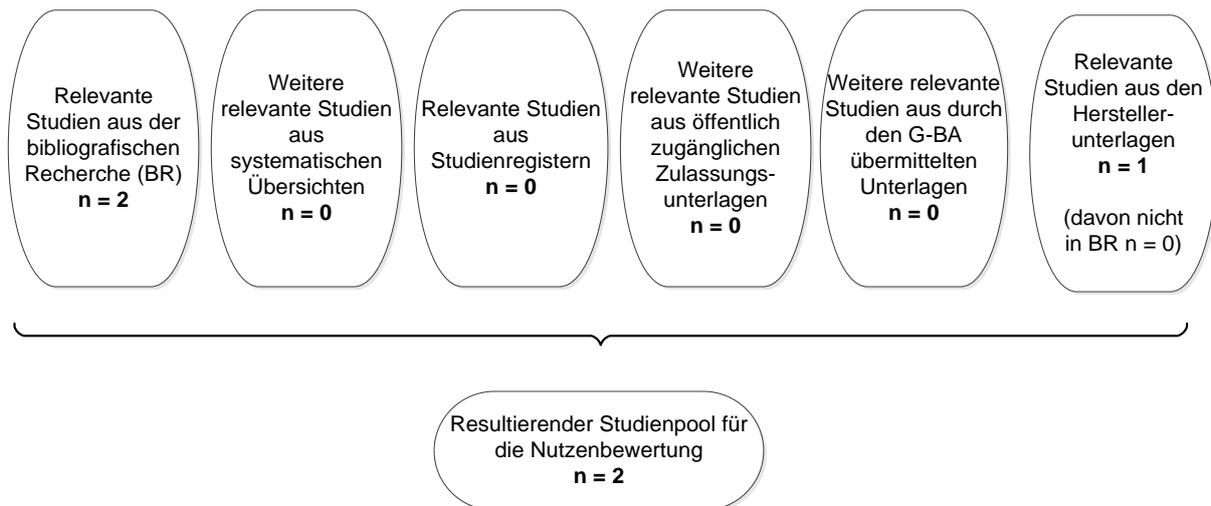


Abbildung 4: Übersicht über die relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 2 relevante Studien (3 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 10).

Tabelle 10: Studienpool der Nutzenbewertung – Prognosestudien

Studie	Verfügbare Dokumente			
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Studienbericht / Herstellerunterlagen	Ergebnisbericht aus Studienregistern	Unterlagen aus Zulassungsbehörden
Gnant 2014	ja [20,21]	ja [67], [66] ^a	nein	ja [65]
Sgroi 2013	ja [24]	nein	nein	nein

a: Hierbei handelt es sich um einen relevanten, ergänzenden Studienbericht.

A.3.1.3 Ergebnisse der Informationsbeschaffung für RCTs und Prognosestudien

A.3.1.3.1 Resultierender Studienpool

Tabelle 11: Studienpool der Nutzenbewertung

Studientyp	Studie	Biomarker	Endpunkte / Zielgrößen		
			Fernrezidive	Rezidive	Gesamtüberleben
RCT	Paik 2006	Oncotype DX	-	-	-
	Martin 2014	EndoPredict	●	-	●
Prognosestudie	Gnant 2014	PAM50 Risk of Recurrence Score	-	-	-
	Sgroi 2013	Breast Cancer Index	-	-	-

-: Für den Bericht auswertbare Daten standen nicht zur Verfügung; ●: für den Bericht extrahierte Daten
RCT: randomized controlled trial

A.3.1.3.2 Laufende Studien

Die laufenden Studien, die in öffentlich zugänglichen Studienregistern gefunden wurden und für die relevante Ergebnisse in Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung erwartbar sind, werden nachfolgend beschrieben. Diese enthalten sowohl randomisierte als auch nicht randomisierte Teile.

In der MINDACT-Studie [29] wird die 70-gene-signature (MammaPrint) mit etablierten klinisch-pathologischen Kriterien zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie bei Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen (geplant ist der Einschluss von etwa 6600 Patientinnen). Es werden nur Patientinnen mit diskordanter Risikoklassifikation bezüglich der Gabe oder des Verzichts auf eine Chemotherapie randomisiert. Die eingeschlossenen Patientinnen, die von beiden Methoden gleich klassifiziert werden, verzichten bei niedriger Risikoklassifikation auf eine Chemotherapie, bei hoher Risikoklassifikation erhalten sie eine Chemotherapie. Nach Angaben des Herstellers kann Anfang 2016 mit der Publikation der ersten Ergebnisse gerechnet werden.

In der TAILORx-Studie [30] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen (geplant ist der Einschluss von etwa 10 000 Patientinnen) mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom ohne befallene Lymphknoten verglichen. Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score von 11 bis 25 randomisiert (Anreicherungsdesign). Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 11 erhalten eine alleinige Hormontherapie, Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 erhalten eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Nach Angaben des Herstellers kann Anfang 2016 mit der Publikation der Ergebnisse aus dem randomisierten Teil der Studie gerechnet werden. Die

Ergebnisse zu den 5-Jahres-Daten der endokrin behandelten nicht randomisierten Subgruppe wurden vor kurzem publiziert [31].

In der RxPONDER-Studie [32] wird eine alleinige Hormontherapie mit einer Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 3 befallenen Lymphknoten verglichen (geplant ist der Einschluss von etwa 5000 Patientinnen). Es werden nur Patientinnen mit einem Oncotype DX Recurrence Score kleiner oder gleich 25 randomisiert. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden im Rahmen der Studie nicht eingeschlossen. Dem Studienregistereintrag ist zu entnehmen, dass erste Ergebnisse 2022 erwartet werden.

In der ADAPT-Studie [33] ist geplant, etwa 5000 Patientinnen einzuschließen. In einer Substudie erhalten Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten zunächst eine 3-wöchige endokrine Induktionstherapie, bei Patientinnen mit 0 bis 1 befallenen Lymphknoten wird anschließend der Oncotype DX Recurrence Score bestimmt. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score größer 25 werden zwischen 2 identischen Chemotherapieregimen, in inverser Reihenfolge verabreicht, randomisiert (Anreicherungsdesign). Die Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 12 erhalten weiterhin eine endokrine Therapie. Die Patientinnen mit einem Recurrence Score von 12 bis 25 werden in Abhängigkeit des Ansprechens auf die endokrine Induktionstherapie (gemessen anhand des KI-67) weiterhin endokrin behandelt (gutes Ansprechen) oder zwischen den beiden Chemotherapieregimen randomisiert (schlechtes Ansprechen). Ergebnisse werden für 2020 erwartet.

In der planB-Studie [34], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden unter anderem Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten und einem Oncotype DX Recurrence Score größer 11 randomisiert auf 2 verschiedene Chemotherapieregime ebenso wie alle Patientinnen mit 4 oder mehr befallenen Lymphknoten. Patientinnen mit einem Recurrence Score kleiner 12 und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten erhalten keine Empfehlung für eine Chemotherapie und werden endokrin behandelt und nachbeobachtet. Ergebnisse werden für Ende 2016 erwartet.

In der OPTIMA-Studie [35], die in den Herstellerunterlagen identifiziert wurde, werden verschiedene Multiparameter-Tests in einer Population mit mittlerem Risiko – gemessen an herkömmlichen klinischen Faktoren – vergleichend untersucht. Eingeschlossen werden Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom mit 1 bis 9 befallenen Lymphknoten im Zustand nach Primäroperation. Die Studie soll in einem randomisiert kontrolliertem, adaptivem Design die Fragestellung untersuchen, ob in dieser Indikation eine markerbasierte Strategie einer nicht markerbasierten nicht unterlegen ist. Im Kontrollarm erhalten alle Patientinnen eine Hormontherapie in Kombination mit Chemotherapie. Im Interventionsarm kann die Chemotherapie in Abhängigkeit vom Ergebnis des Markers weggelassen werden. Ergebnisse werden für 2020 erwartet.

A.3.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

A.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

A.3.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulation der eingeschlossenen RCTs

In den folgenden Tabellen werden zunächst die eingeschlossenen Studien charakterisiert. Anschließend folgen eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen sowie eine Kurzbeschreibung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 12: Charakterisierung der eingeschlossenen Biomarkerstudien

Studie	Biomarker	Studiendesign	Anzahl eingeschlossene Patientinnen/im RCT verfügbarer/ausgewerteter Tumorproben	Land Rekrutierungszeitraum	Nachbeobachtung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte
Paik 2006	Oncotype DX (21-gene recurrence score)	Prospektiv-retrospektiv	2363/670/472	USA, Kanada 1988–1993	k. A.	primär: Freiheit von Fernrezidiven ^a sekundär: k. A.
Martin 2014	EndoPredict	Prospektiv-retrospektiv	1246/800/555	Spanien 1999–2002	8,7 Jahre ^c	primär: Fernrezidivfreies Überleben ^b sekundär: Gesamtüberleben
<p>a: Kontralaterale Erkrankung, andere zweite primäre Tumore und Todesfälle vor Fernmetastasen wurden zensiert. Ipsilaterale Rezidive, lokale Brustwandrezidive und regionale Rezidive wurden nicht als Ereignisse berücksichtigt und auch nicht zensiert.</p> <p>b: Fernrezidivfreies Überleben, definiert als Zeitintervall von Randomisierung bis Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs als erstes Ereignis. Todesfälle durch andere Ursachen wurden zensiert. Ipsilaterale Rezidive, regionale invasive Rezidive, kontralaterales Mammakarzinom und alle In-situ-Karzinome wurden nicht als Fernrezidive gewertet.</p> <p>c: Die Dauer der Nachbeobachtung bezieht sich auf die GEICAM 9906-Studie.</p> <p>k. A.: keine Angabe, RCT: randomized controlled trial</p>						

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs

Studie	n	Alter in Jahren n (%)	Menopausen- status Prä-/ post- menopausal n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten n (%)	Tumor-stadium / -größe in cm n (%)	HER2/neu- Status n (%)	Tumorgrad ^c n (%)	Östrogen- rezeptorstatus n (%)	Progesteron- rezeptorstatus n (%)
Paik 2006 ^a	472	< 40: 40 (9)	k. A.	0: 472 (100)	≤ 1: 66 (14)	negativ: 472 (100) ^b	G1: 17 (4)	positiv: 472 (100) ^{d,e}	positiv ^f : 405 (86) ^{d,g}
NSABP B20		40–49: 164 (35)			1,1–2,0: 214 (45)		G2: 298 (66)		negativ ^f : 67 (14) ^g
Biomarker Zielpopulation (Gesamt)		50–59: 121 (26)			2,1–4,0: 170 (36)		G3: 136 (30)	negativ: 0 (0) ^e	
		≥ 60: 147 (31)			> 4: 19 (4)				
					Unbekannt: 3 (1)				
Tamoxifen	167	< 40: 16 (10)	k. A.	0: 167 (100)	≤ 1: 20 (12)	negativ: 167 (100) ^b	G1: 4 (3)	positiv: 167 (100) ^{d,h}	positiv ^f : 150 (90) ^{d,i}
		40–49: 57 (34)			1,1–2,0: 79 (47)		G2: 107 (67)		negativ ^f : 17 (10) ⁱ
		50–59: 42 (25)			2,1–4,0: 58 (35)		G3: 49 (31)	negativ: 0 (0) ^h	
		≥ 60: 52 (31)			> 4: 8 (5)				
					Unbekannt: 2 (1)				
Chemo- therapie + Tamo- xifen	305	< 40: 24 (8)	k. A.	0: 305 (100)	≤ 1: 46 (15)	negativ: 305 (100) ^b	G1: 13 (5)	positiv: 305 (100) ^{d,j}	positiv ^f : 255 (84) ^{d,k}
		40–49: 107 (35)			1,1–2,0: 135 (44)		G2: 191 (66)		negativ ^f : 50 (16) ^k
		50–59: 79 (26)			2,1–4,0: 112 (37)		G3: 87 (30)	negativ: 0 (0) ^j	
		≥ 60: 95 (31)			> 4: 11 (4)				
					Unbekannt: 1 (0)				

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie	n	Alter in Jahren n (%)	Menopausen- status Prä-/ post- menopausal n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten n (%)	Tumor-stadium / -größe in cm n (%)	HER2/neu- Status n (%)	Tumorgrad ^c n (%)	Östrogen- rezeptorstatus n (%)	Progesteron- rezeptorstatus n (%)
NSABP B20 RCT Population (Gesamt) ^l	1648	< 40: 180 (11) 40–49: 572 (35) 50–59: 478 (29) ≥ 60: 418 (25)	k. A.	0: 1648 (100)	≤ 1: 341 (21) 1,1–2,0: 801 (50) 2,1–4,0: 423 (26) > 4: 55 (3)	k. A.	G1: 249 (18) G2: 768 (56) G3: 357 (26)	positiv: 1648 (100) ^{d, m} negativ: 0 (0) ^m	positiv ^f : 1343 (81) ^{d, n} negativ ^f : 305 (19) ⁿ
Tamoxifen	543	< 40: 59 (11) 40–49: 187 (34) 50–59: 160 (30) ≥ 60: 137 (25)	k. A.	0: 543 (100)	≤ 1: 125 (23) 1,1–2,0: 257 (48) 2,1–4,0: 137 (26) > 4: 16 (3)	k. A.	G1: 82 (18) G2: 250 (55) G3: 125 (27)	positiv: 543 (100) ^{d, o} negativ: 0 (0) ^o	positiv ^f : 532 (80) ^{d, p} negativ ^f : 111 (20) ^p
Chemo- therapie + Tamo- xifen	1105	< 40: 121 (11) 40–49: 385 (35) 50–59: 318 (29) ≥ 60: 281 (25)	k. A.	0: 1105 (100)	≤ 1: 216 (20) 1,1–2,0: 544 (50) 2,1–4,0: 286 (26) > 4: 39 (4)	k. A.	G1: 167 (18) G2: 518 (57) G3: 232 (25)	positiv: 1105 (100) ^{d, q} negativ: 0 (0) ^q	positiv ^f : 911 (82) ^{d, r} negativ ^f : 194 (18) ^r

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

Studie	Gruppe	n	Alter in Jahren n (%)	Menopausen- status Prä-/ post- menopausal n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten n (%)	Tumor-stadium / -größe in cm n (%)	HER2/neu- Status n (%)	Tumorgrad ^c n (%)	Östrogen- rezeptorstatus n (%)	Progesteron- rezeptorstatus n (%)
Martin 2014		555	< 50: 250 (45)	300 (54) /	0: 357 (64)	T1: 252 (45)	negativ: 555	G1: 91 (16)	positiv ^s : 499	positiv ^s : 447 (81) ^{d, u}
GEICAM 9906			≥ 50: 305 (55)	255 (46)	1-3: 151 (27)	T2: 276 (50)	(100)	G2: 260 (47)	(90) ^{d, t}	negativ ^s : 104 (19) ^u
	Biomarker Zielpopulation (Gesamt)				4-10: 47 (9)	T3: 27 (5)		G3: 157 (28)	negativ ^s : 53	unbekannt: 4 (1)
	FEC	280	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	(10) ^t	unbekannt: 3
	FEC-P	275	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	(1)	k. A.
GEICAM 9906		1246	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	RCT Population (Gesamt)									
	FEC	632	50 (Median) [24; 76] [Min; Max]	343 (54) / 289 (46)	1-3: 392 (62)	≤ 2 (T1): 255 (40)	positiv: 95 (20)	G1: 85 (13)	k. A. ^v	k. A. ^v
					≥ 4: 240 (38)	2-5 (T2): 342 (54)	negativ: 380 (80)	G2: 271 (43)		
						> 5 (T3): 35 (6)		G3: 223 (35)		
	FEC-P	614	50 (Median) [23; 76] [Min; Max]	335 (55) / 279 (45)	1-3: 386 (63)	≤ 2 (T1): 277 (45)	positiv: 93 (21)	G1: 93 (15)	k. A. ^w	k. A. ^w
					≥ 4: 228 (37)	2-5 (T2): 302 (49)	negativ: 358 (79)	G2: 257 (42)		
						> 5 (T3): 35 (6)		G3: 208 (34)		
								GX: 56 (9)		

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der Studienpopulationen von eingeschlossenen RCTs (Fortsetzung)

<p>a: Die Angaben beziehen sich auf eine Subgruppenanalyse, die vom Hersteller auf Anfrage zur Verfügung gestellt wurde.</p> <p>b: HER2/neu negativ gemäß NSABP Site Grade.</p> <p>c: 21 fehlende Tumorproben bei Paik 2006.</p> <p>d: Eigene Berechnung</p> <p>e: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 36 %, 50-99: 26 %, 100-199: 19 %, ≥ 200: 18 %</p> <p>f: Progesteron-Konzentration in fmol/mg > 9 als positiv gewertet</p> <p>g: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 14 %, 10-49: 17 %, 50-99: 15 %, 100-199: 18 %, ≥ 200: 36 %</p> <p>h: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 37 %, 50-99: 28 %, 100-199: 18 %, ≥ 200: 17 %</p> <p>i: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 10 %, 10-49: 14 %, 50-99: 13 %, 100-199: 20 %, ≥ 200: 43 %</p> <p>j: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 36 %, 50-99: 25 %, 100-199: 20 %, ≥ 200: 19 %</p> <p>k: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 16 %, 10-49: 18 %, 50-99: 16 %, 100-199: 16 %, ≥ 200: 33 %</p> <p>l: Patientinnen aus NSABP B20, die nicht in die Studie von Paik 2006 eingeschlossen wurden.</p> <p>m: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 46 %, 50-99: 21 %, 100-199: 18 %, ≥ 200: 15 %</p> <p>n: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 18 %, 10-49: 19 %, 50-99: 15 %, 100-199: 17 %, ≥ 200: 31 %</p> <p>o: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 46 %, 50-99: 21 %, 100-199: 18 %, ≥ 200: 16 %</p> <p>p: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 20 %, 10-49: 16 %, 50-99: 14 %, 100-199: 17 %, ≥ 200: 33 %</p> <p>q: Östrogen-Konzentration in fmol/mg: 10-49: 47 %, 50-99: 21 %, 100-199: 17 %, ≥ 200: 15 %</p> <p>r: Progesteron-Konzentration in fmol/mg: 0-9: 18 %, 10-49: 21 %, 50-99: 16 %, 100-199: 17 %, ≥ 200: 29 %</p> <p>s: Laut Allred Score mit 0 als Östrogenrezeptorstatus/Progesteronrezeptorstatus negativ, > 0 als positiv gewertet wurde.</p> <p>t: Östrogenrezeptorstatus gemäß Allred Score: 0: 10 %, 3: 1 %, 4: 3 %, 5: 5 %, 6: 12 %, 7: 23 %, 8: 46 %</p> <p>u: Progesteronrezeptorstatus gemäß Allred Score: 0: 19 %, 3: 2 %, 4: 3 %, 5: 8 %, 6: 9 %, 7: 12 %, 8: 48 %</p> <p>v: In der Studie wurde nur der Hormonrezeptorstatus angegeben. Laut Prüfarzt-Bericht war dieser bei 4 Patienten unbekannt / Positiv: 500 (79 %) / Negativ: 130 (21 %).</p> <p>w: In der Studie wurde nur der Hormonrezeptorstatus angegeben. Laut Prüfarzt-Bericht war dieser bei 4 Patienten unbekannt / Positiv: 516 (84 %) / Negativ: 96 (16 %).</p> <p>HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen</p>

Tabelle 14: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossener RCTs

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Paik 2006	<p>RCT^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Primär operabel ▪ Lymphknotenstatus: negativ ▪ Östrogenrezeptorstatus: positiv ▪ Eine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren <p>Biomarkerstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumorblock in NSABP Tumor Bank verfügbar 	<p>RCT^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verzögerung bei Einleitung der Behandlung ▪ Fortgeschrittene Erkrankung zu Studienbeginn ▪ Fehlender oder nicht akzeptabler Östrogen-Rezeptor-Wert oder Wert außerhalb des gültigen Bereichs <p>Biomarkerstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unzureichendes Tumorgewebe (< 5 % des Gesamtgewebes) anhand der Histopathologie ▪ Unzureichende RNA (< 0,5 µg) ▪ Schwaches RT-PCR Signal (durchschnittlicher Zyklusgrenzwert für Referenzgene > 35)
Martin 2014	<p>RCT^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter zwischen 18 und 75 Jahren ▪ operables einseitiges Mammakarzinom (Stadium T1–T3) ▪ primär kurative Operation durchgeführt (Mastektomie, Tumorektomie oder Lumpektomie) mit Axilladissektion (≥ 6 Lymphknoten) ▪ positive Lymphknoten ▪ tumorfreie Schnittränder (R0-Resektion) <p>Biomarkerstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einverständniserklärung für die Gewebeforschung in RCT eingeholt ▪ Tumorblock in Tumorbank verfügbar ▪ Östrogenrezeptor-positiv, HER2/neu-negativ ▪ Mit Chemotherapie behandelt 	<p>RCT^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fortgeschrittene Erkrankung (Stadium T4, N2 oder N3, oder M1) ▪ Vorgeschichte mit anderen Krebsarten ▪ motorische oder sensorische Neuropathie ≥ Grad 2 (nach den National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) ▪ Schwangerschaft, Stillzeit ▪ jede schwere Erkrankung oder jeder medizinischer Zustand außer Brustkrebs <p>Biomarkerstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unzureichende RNA
<p>a: Die Kriterien beziehen sich auf den RCT, in dem die Tumorproben gewonnen wurden. HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; RCT: randomized controlled trial; RNA: Ribonukleinsäure; RT-PCR: Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion</p>		

A.3.2.1.2 Studiendesign und Studienpopulation der eingeschlossenen Prognosestudien

In den folgenden Tabellen werden zunächst die eingeschlossenen Prognosestudien charakterisiert. Anschließend folgen eine Beschreibung der in den Studien untersuchten Populationen sowie eine kurze Darstellung der in den Studien angewendeten relevanten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 15: Charakterisierung des Studiendesigns von eingeschlossenen Prognosestudien

Studie	Studiendesign	Probenherkunft	Anzahl eingeschlossene Patientinnen/im RCT verfügbarer/ausgewerteter Tumorproben	adjuvante Therapie	Land Rekrutierungszeitraum	Nachbeobachtung	Zielgrößen
Gnant 2014 PAM50 ROR score	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie multizentrisch	verfüg- und auswertbare Proben aus ABCSG-8 [22,23] (RCT)	3901 ^b / 2255 ^a / 1478	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 J Tamoxifen: 741 ▪ 2 J Tamoxifen + 3 J Anastrozol: 737 	Österreich 1996–2004	▪ 11 J (Median)	primär: fernrezidivfreies Überleben ^c sekundär: rezidivfreies Überleben ^d
Sgroi 2013 Breast Cancer Index cubic model und linear model	retrospektive Auswertung einer prospektiven Studie	verfügbare und auswertbare Proben aus zwei Monotherapie-Armen der ATAC-Studie [25] (3-armig, RCT)	5880 / 1515 ^{a, e} / 915	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tamoxifen^f: 48 % ▪ Anastrozol^f: 52 % ▪ Radiotherapie^g: 68 % 	Großbritannien ^h 1996–2000	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 9,97 J (Median) ▪ [8,5; 10] [Q₁; Q₃] 	primär: Fernrezidive ⁱ sekundär: Gesamtüberleben ^j , Gesamtrezidive, brustkrebspezifische Mortalität

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung des Studiendesigns von eingeschlossenen Prognosestudien (Fortsetzung)

<p>a: Einverständnis liegt vor und Probe in Tumordatenbank</p> <p>b: Für den RCT wurden ursprünglich 3901 Patientinnen eingeschlossen, mit 2255 von diesen wurde für die hier relevante Studie eine Datenbank gebildet. In dieser Datenbank waren zum Zeitpunkt der Biomarkererhebung im Rahmen der hier relevanten Studie 1655 Proben verfügbar. Die Kriterien für den Einschluss in die Datenbank werden in der Publikation nicht erläutert.</p> <p>c: im Studienbericht definiert als Zeitintervall von Diagnose bis Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs; in der Publikation wird davon abweichend der Endpunkt mit dem Zeitintervall von Randomisierung bis Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs definiert.</p> <p>d: definiert als Zeitintervall von Diagnose bis zum ersten Lokal-, Regional- oder Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs (laut Studienbericht; in der Publikation wird dieser Endpunkt nicht aufgeführt)</p> <p>e: eigene Berechnung</p> <p>f: Behandlungsdauer nicht genannt</p> <p>g: zeitliche Überschneidung von Radiotherapie und Therapie mit Tamoxifen bzw. Anastrozol möglich</p> <p>h: In TransATAC wurden Patientinnen aus 21 Ländern eingeschlossen, für die nun durchgeführte Analyse wurde ausschließlich die Gewebekbank herangezogen, welche nur Patientinnen aus Großbritannien enthielt.</p> <p>i: definiert als alle Rezidive an anderen Organen einschließlich Fernrezidiven nach einem lokoregionalen Rezidiv zum Zeitpunkt des Fernrezidivs; kontralateraler Brustkrebs, lokoregionales und ipsilaterales Rezidiv sowie andere zweite Primärtumore wurden nicht als Fernrezidive gewertet.</p> <p>j: definiert als Zeitintervall bis zum Tod jeglicher Ursache</p> <p>ABCSG: Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group; ATAC: Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination; J: Jahre; Q₁: 1. Quartil, Q₃: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ROR: risk of recurrence</p>
--

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulation eingeschlossener Prognosestudien

Studie	n ^a	Alter in Jahren	Menopausenstatus Prä-/postmenopausal n (%)	Anzahl befallener Lymphknoten n (%)	Tumor- stadium / -größe n (%)	HER2/neu-Status n (%)	Tumorgrad n (%)	Östrogen- rezeptorstatus n (%)	Progesteron- rezeptorstatus n (%)
Gnant 2014 Zielpopul ation	1478	63 (Median) [41; 79] [Min; Max]	0/1478 (100)	0: 1047 (71) 1-3: 382 (26) 4-9: 49 (3)	T1: 1037 (70) T2: 427 (29) T3: 14 (1)	negativ: 1397 (95) positiv: 77 (5) ^b unbekannt: 4 (0)	G1: 271 (18) G2: 1152 (78) GX: 55 (4)	negativ: 14 (1) ^c niedrig: 167 (11) ^c mittel: 448 (30) ^c hoch: 849 (57) ^c	negativ: 260 (18) ^c niedrig: 278 (19) ^c mittel: 529 (36) ^c hoch: 411 (28) ^c
ABCSG-8	3714	64 (Median) [41; 81] [Min; Max]	0/3714 (100)	0: 2770 (75) 1-3: 831 (22) 4-9: 112 (3) > 9: 1 (0)	T1: 2782 (75) T2: 899 (24) T3: 33 (1)	k. A.	G1: 739 (20) G2: 2811 (76) GX: 164 (4)	negativ: 46 (1) niedrig: 336 (9) mittel: 1027 (28) hoch: 2300 (62) unbekannt: 5 (0,1)	negativ: 684 (18) niedrig: 677 (18) mittel: 1214 (33) hoch: 1132 (31) unbekannt: 7 (0,2)
SgROI 2013	5880	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
UK- Proben	1515	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Zielpopul ation ^d	597	63 (Median) [46; 85] [Min; Max]	0/597 (100)	0: 597 (100)	< 2 cm: 442 (74) 2-3 cm: 125 (21) > 3 cm: 30 (5)	negativ: 597 (100)	G1: 138 (23) G2: 357 (60) G3: 102 (17)	positiv: 597 (100) ^e	k. A. ^f
<p>a: Hier wird zum einen die Anzahl sämtlicher im Rahmen der Studie verfügbarer Proben sowie die Anzahl in der relevanten Subgruppe, welche sich auf die Population bezieht, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist (vgl. Abschnitt A.2.1.2.1), angegeben.</p> <p>b: Da der Anteil HER2/neu positiver Patientinnen bei 5,2 % liegt, kann die Studie eingeschlossen werden.</p> <p>c: Hormonrezeptorpositive Tumore, wenn Östrogen- und / oder Progesteronkonzentration > 10 fmol/mg cytosol protein oder wenn Östrogen- und / oder Progesteronrezeptoren histochemisch bestätigt</p> <p>d: Hier angegeben werden Patientinnen, die der Zielpopulation wie in Abschnitt A.2.1.2.1 definiert entsprechen und zusätzlich lymphknotennegativ sind.</p> <p>e: Die Studienpopulation beschränkt sich laut Einschlusskriterien auf Patientinnen mit positivem Östrogenrezeptorstatus, definiert als H-score > 1.</p> <p>f: Es werden keine Angaben zur Verteilung gemacht, für die Studie aber Patientinnen mit negativem Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus ausgeschlossen.</p> <p>HER2/neu: Rezeptor des humanen epidermalen Wachstumsfaktors 2; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; n: Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen</p>									

Tabelle 17: Relevante Ein- und Ausschlusskriterien von eingeschlossenen Prognosestudien

Studie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Gnant 2014	<p>RCT^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Postmenopausale Frauen ▪ Alter: ≤ 80 Jahre ▪ Histologisch bestätigtes, invasives, radikal behandeltes Mammakarzinom ▪ Hormonsensitive Tumoren ▪ G1 und G2 duktales Karzinome und Gx lobuläre Karzinome ▪ Tumordinfiltration bis 10 Lymphknoten <p>Biomarkerstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verfügbarkeit von Tumorgewebe ▪ Vorliegen einer Einverständniserklärung^b ▪ Mindestens 6 Lymphknoten untersucht^c ▪ Weniger als 6 Wochen seit dem Start der adjuvanten Therapie vergangen^c 	<p>RCT^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Präoperative Chemo-, Hormon- oder Radiotherapie ▪ Organmetastasen ▪ Unbestimmbarer Menopausenstatus oder Menopausenstatus medikamentös erhalten ▪ Sekundäre Malignität ▪ Tumordinfiltration von Haut oder Brustmuskeln (T4 Tumore) ▪ Andere begleitende ernsthafte medizinische Umstände, insbesondere solche unter Einbezug der Knochenmarkfunktion, des zentralen Nervensystems, dekompensierte Herzinsuffizienz und unkontrollierte lokale oder systemische Infektionen ▪ Performance Score der Weltgesundheitsorganisation > 3^c
Sgroi 2013	<p>RCT^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Postmenopausale Frauen ▪ Histologisch bestätigtes, operables, invasives Mammakarzinom <p>Biomarkerstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Verfügbarkeit einer Tumorprobe mit ausreichendem Tumorgewebe ▪ Lymphknotenstatus: negativ ▪ Östrogenrezeptorstatus: positiv ▪ Monotherapie (Anastrozol oder Tamoxifen) in vorangestelltem RCT erhalten ▪ Bekannter 21-gene recurrence score und IHC4 	<p>RCT^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klinischer Nachweis von Metastasen ▪ Beginn der Chemotherapie (falls erfolgt) > 8 Wochen vor mehr als 8 Wochen zum Zeitpunkt des Therapiebeginns ▪ Neoadjuvante Chemotherapie erhalten ▪ Operation vor mehr als 8 Wochen zum Zeitpunkt des Beginns der randomisierten Therapie ▪ Präventive oder neoadjuvante Hormontherapie erhalten ▪ Keine Einwilligung, jegliche hormonelle Therapie zu beenden ▪ Invasive Tumorerkrankung in der Vorgeschichte ▪ Andere ernsthafte Begleiterkrankungen ▪ Vorliegen einer Einverständniserklärung^d <p>Biomarkerstudie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Östrogen- und Progesteronrezeptorstatus: negativ ▪ Kombinationstherapie (Anastrozol plus Tamoxifen) in vorangestelltem RCT erhalten ▪ Tumorprobe nicht verfügbar ▪ Unzureichendes Tumorgewebe im Tumorblock ▪ Chemotherapie erhalten ▪ Behandlung nicht begonnen

a: Die Kriterien beziehen sich auf den RCT, in dem die Tumorproben gewonnen wurden.
b: Für Proben noch lebender Patientinnen war vor Durchführung der Biomarkerstudie eine erneute Einverständniserklärung gesetzlich gefordert. Für Proben der bereits verstorbenen Patientinnen galt dies nicht.
c: Angabe aus Studienbericht, in Publikationen nicht genannt; unklar, ob diese Kriterien im RCT bereits angewendet wurden oder nur für die Biomarkerstudie galten.
d: Patientinnen hatten dabei eingewilligt, dass die Proben in weiteren Studien verwendet werden dürfen.
ER: Östrogenrezeptor; FFPE: formalinfixierter Paraffin-Gewebeblock; Gy: Gray; HER2: Humaner epidermaler Wachstumsfaktor 2; IHC4: immunohistochemical prognostic model

A.3.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

A.3.2.2.1 Einschätzung des Verzerrungspotenzials der RCTs auf Studienebene

Paik 2006

In der Studie von Paik 2006 [16] basieren die Ergebnisse auf weniger als 70 % der einzuschließenden Patientinnen. Die Ermittlung der Nichtberücksichtigungsanteile wird nachfolgend dargestellt, die Ergebnisse werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung gemäß Abschnitt A.2.1.7.1 nicht dargestellt.

In der Analyse wurden 472 (etwa 20 %) der 2363 ursprünglich randomisierten Patientinnen ausgewertet. Das Fehlen von 1629 Tumorproben wird damit begründet, dass die Tumorgewebeblöcke nicht im Rahmen der Studie archiviert oder in vorherigen Studien verbraucht wurden. Dabei kann nicht von einem zufallsbedingten, krankheitsunabhängigen Fehlen der Tumorproben ausgegangen werden. Selbst wenn man davon ausgeht, dass die 64 klinisch nicht geeigneten Patientinnen und die 19 Patientinnen, bei denen die RT-PCR nicht erfolgreich war, zufallsbedingt und krankheitsunabhängig fehlten, liegt der Nichtberücksichtigungsanteil der einzuschließenden Tumorproben bei 71 % (670/2299), dabei ist der Nichtberücksichtigungsanteil der HER2/neu-negativen Subgruppe nicht ermittelbar, da Angaben zum HER2/neu-Status in der Gesamtpopulation fehlen. Die nachfolgende Abbildung 5 stellt den Flowchart zum Patientenfluss dar.

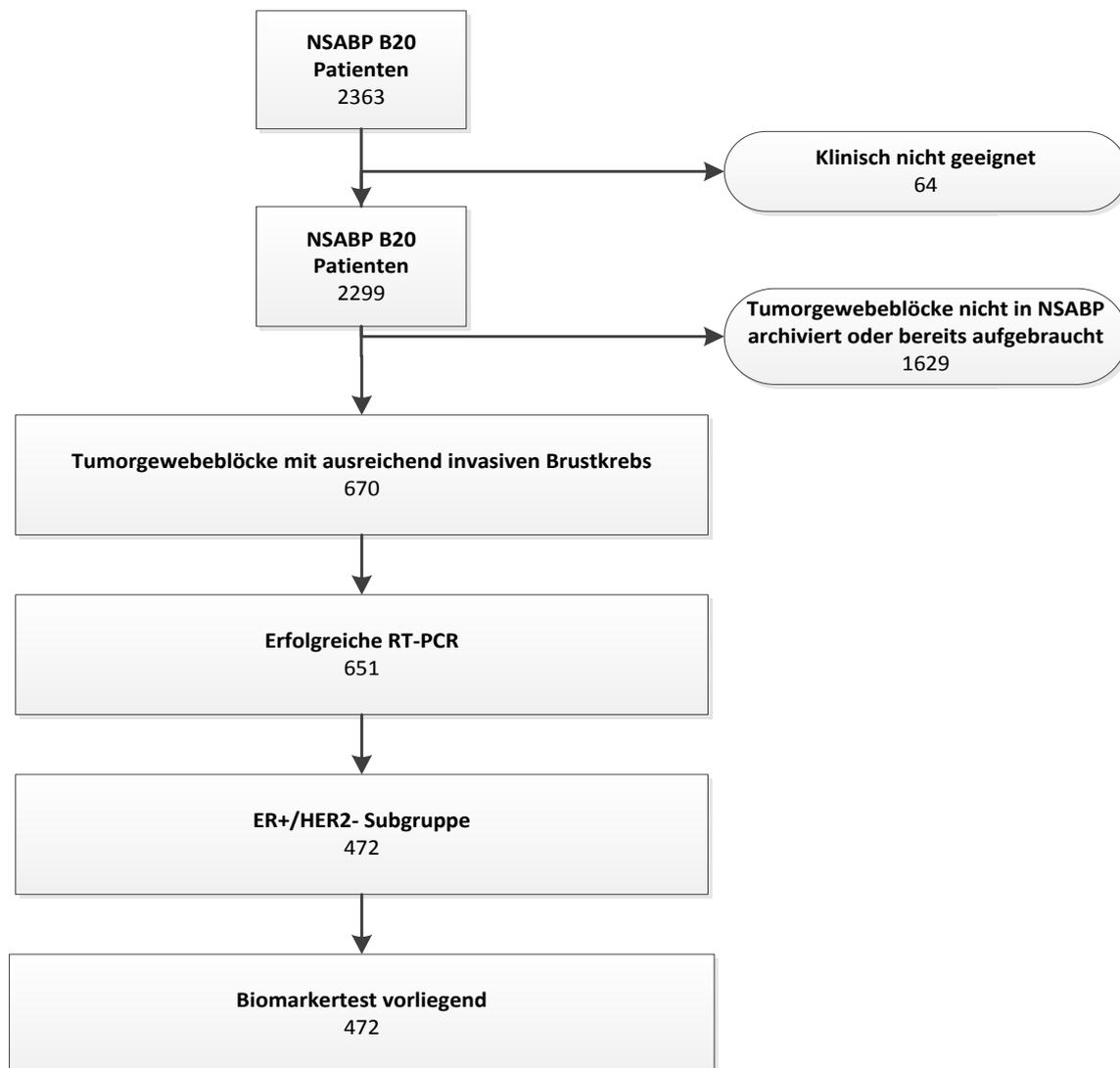


Abbildung 5: Patientenfluss des eingeschlossenen RCT Paik 2006

Martin 2014

In der Studie von Martin 2014 [18] basieren die Ergebnisse auf 555 (45 %) der 1246 ursprünglich eingeschlossenen Patientinnen. Ein Informed Consent für die molekulargenetische Untersuchung der Tumorproben lag für 1156 Patientinnen vor, davon waren 800 Tumorblöcke im Zentrallabor vorliegend. Das Fehlen der 356 einzuschließenden Tumorproben wird nicht weiter begründet, und es kann nicht von einem zufallsbedingtem, krankheitsunabhängigen Fehlen der Tumorproben ausgegangen werden. Geht man davon aus, dass die 11 Tumorproben ohne erfolgreiche RNA-Extraktion und die 11 Tumorproben, die wegen technischer Gründe ausgeschlossen wurden, zufallsbedingt und krankheitsunabhängig fehlen, liegt der Nichtberücksichtigungsanteil der einzuschließenden Tumorproben bei 30,8 % (800/1156), dabei ist der Nichtberücksichtigungsanteil der HER2/neu-negativen Subgruppe nicht ermittelbar, da Angaben zum HER2/neu-Status in der Gesamtpopulation fehlen. Die nachfolgende Abbildung 6 stellt den Flowchart zum Patientenfluss dar.

Unter anderem aufgrund des hohen Nichtberücksichtigungsanteils von 30,8 % wird das Verzerrungspotenzial der Studie als hoch eingeschätzt. Die Ergebnisse werden jedoch gemäß Abschnitt A.2.1.7.1 dargestellt. Die Aspekte zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Studie Martin 2014 sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte adäquat	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Martin et al. 2014	ja ^a	unklar ^a	unklar	unklar	nein ^b	nein ^c	hoch ^c

a: Die Bewertung bezieht sich auf die GEICAM 9906-Studie.
b: Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt geplant, die Ergebnisse wurden jedoch nicht berichtet
c: Aufgrund des hohen Nichtberücksichtigungsanteils von 30,8 % wird das Verzerrungspotenzial der Studie als hoch eingeschätzt.

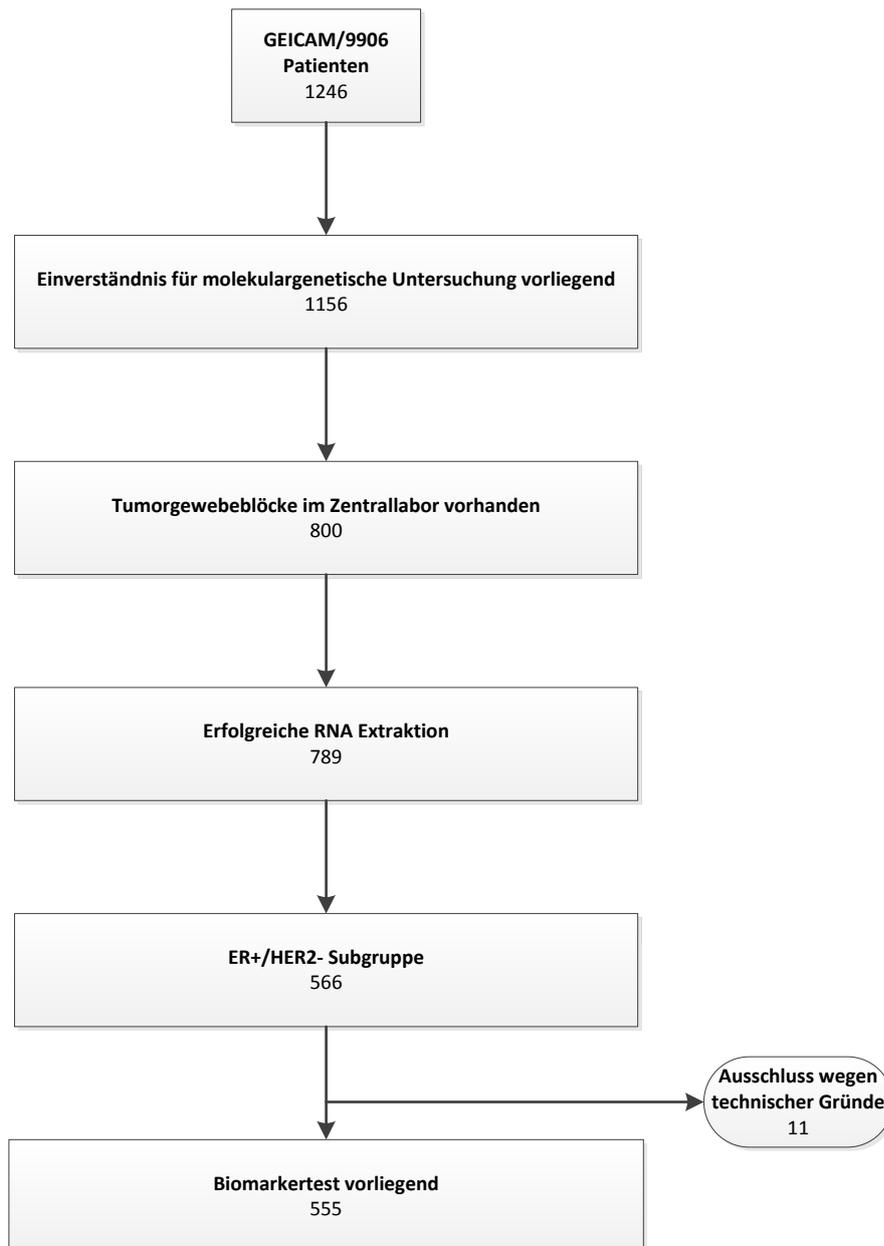


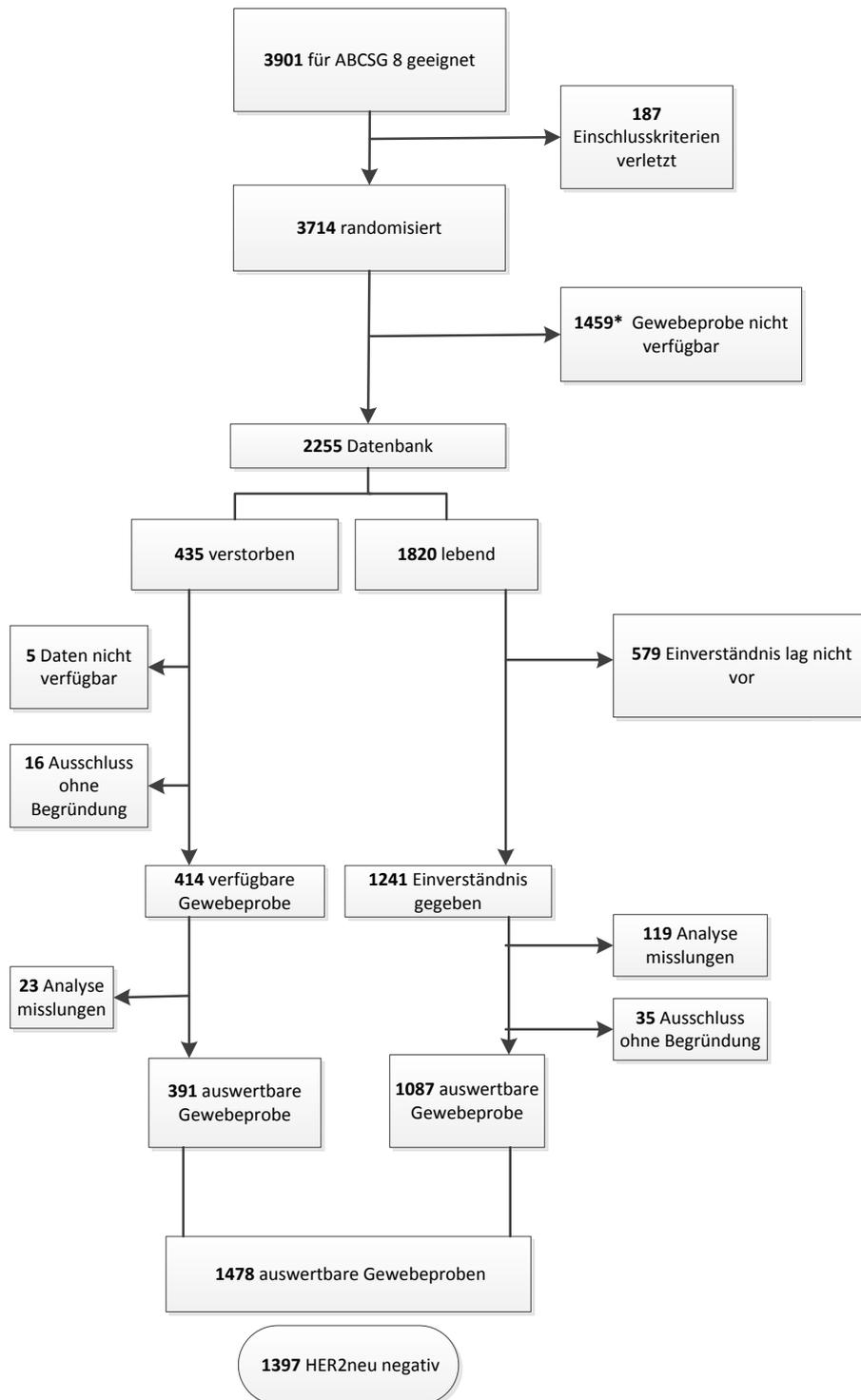
Abbildung 6: Patientenfluss des eingeschlossenen RCT Martin 2014; eigene Darstellung in Anlehnung an [18]

A.3.2.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene der Prognosestudien

Die Ergebnisse der 2 Prognosestudien Gnant 2014 und Sgroi 2013 basieren jeweils auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen. Die Ermittlung der Nichtberücksichtigungsanteile wird nachfolgend dargestellt, die Ergebnisse werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung gemäß Abschnitt A.2.1.7.1 nicht dargestellt.

Gnant 2014

In der Studie Gnant 2014 wurden 1397 (etwa 38 %) von ursprünglich 3714 in der ABCSG-8-Studie randomisierten Patientinnen in der Analyse berücksichtigt. Die angegebenen Gründe für in der Analyse fehlende Proben sind Fehlen einer Einwilligungserklärung (579 von 1820 noch lebenden Patientinnen), keine Daten vorhanden (5 Proben) und erfolglose Probenanalyse (142 Proben). Weitere 1459 Proben waren nicht verfügbar; Gründe dafür wurden nicht angegeben. Daten von weiteren 16 Verstorbenen fehlen in der Analyse ohne Angabe von Gründen, obwohl ihre Proben in der Datenbank verfügbar waren. Bei der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils gingen diejenigen Proben nicht in den Nenner ein, bei denen von einem zufallbedingtem Fehlen ausgegangen wurde. Dies betrifft diejenigen Proben, für die keine Daten vorhanden waren und bei denen die Probenanalyse erfolglos blieb (insgesamt 147 Proben). In den Fällen, in denen keine Einwilligungserklärung vorlag, ist nicht von einem zufallsbedingtem Fehlen auszugehen, da die erneute Einwilligung erst bei Durchführung der Biomarkerstudie und damit nach der Randomisierung erfolgte. Bei den weiteren Proben, für deren Fehlen keine Gründe angegeben waren (insgesamt 1510), ist zu vermuten, dass ein Teil zufallsbedingt und ein Teil nicht zufallsbedingt war. Unter der Annahme, dass ein Drittel (das heißt 503 Proben) zufallsbedingt fehlt und diese Proben aus der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils ausgenommen werden, liegt der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Proben bei nur 48 % (1478/3064) (siehe Abbildung 7).



*eigene Berechnung, Ausschluss wegen nichtverfügbarer Probe

Abbildung 7: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudie Gnant 2014; eigene Darstellung in Anlehnung an [21,22]

Sgroi 2013

Für die Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils in der Studie Sgroi 2013 sind von den 5880 Patientinnen der ATAC-Monotherapie-Arme die 1918 Patientinnen aus dem Vereinigten Königreich maßgeblich. Für diese Patientinnen werden weder Daten zur relevanten Subgruppe der Östrogenrezeptor-positiven ohne Lymphknotenbefall berichtet noch zu deren Subgruppe der HER2/neu-negativen Patientinnen. Daher ist für die analysierten 665 (Subgruppe der Östrogenrezeptor-positiven ohne Lymphknotenbefall) bzw. 597 Patientinnen (HER2/neu-negative Subgruppe) die Bezugsgröße unbekannt und der Nichtberücksichtigungsanteil nicht ermittelbar.

Alternativ kann auf Basis der Population der Patientinnen unabhängig vom Lymphknoten-, Östrogenrezeptor- und HER2/neu-Status der Nichtberücksichtigungsanteil näherungsweise bestimmt werden. Von ursprünglich insgesamt 1918 Patientinnen der Monotherapie-Arme der ATAC-Studie gingen 915 Proben (48 %) aus dem Vereinigten Königreich ein. Die angegebenen Gründe für das Fehlen von Proben bzw. für ihre Nichtberücksichtigung sind zu wenig Tumormaterial im Gewebeblock (302 Proben, zum Teil in vorausgegangenen Studien), nicht erfolgreich analysiert (64 Proben, in einer vorausgegangenen Studie), klinische Einschlusskriterien nicht erfüllt (insgesamt 182 Proben in aufeinanderfolgenden Biomarkerstudien) und kein IHC4-Ergebnis (52 Proben) (siehe auch Abbildung 8). Außerdem fehlen etwa 400 UK-Proben, weil sie entweder nicht erhältlich waren oder nicht genügend Tumorgewebe im Gewebeblock enthalten war (in einer vorausgegangenen Studie). Der Ausschluss von Proben aufgrund der folgenden Gründe erscheint adäquat: klinische Kriterien, erfolglose Analyse sowie Fehlen eines IHC4-Ergebnisses. Diese Proben werden aus der Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils vom Nenner abgezogen (insgesamt 298 Proben). Bei den Proben, die aufgrund von zu wenig Tumormaterial im Gewebeblock unberücksichtigt blieben, ist nicht davon auszugehen, dass ihr Fehlen krankheitsunabhängig bzw. durch Zufall bedingt war (zum Beispiel besonders kleine Tumore); diese sind in die Analyse einzubeziehen. Für die überwiegende Anzahl fehlender Proben sind die Gründe jedoch nicht oder nicht ausreichend dokumentiert. Auch wenn davon ausgegangen werden kann, dass ihr Fehlen zum Teil auf zufälligen Mechanismen beruht (Annahme: ein Drittel; dies entspricht näherungsweise 99 Proben) und sie daher in die Ermittlung des Nichtberücksichtigungsanteils nicht einfließen, liegt der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Proben unter 70 % ($915 / 1521 = 60 \%$).

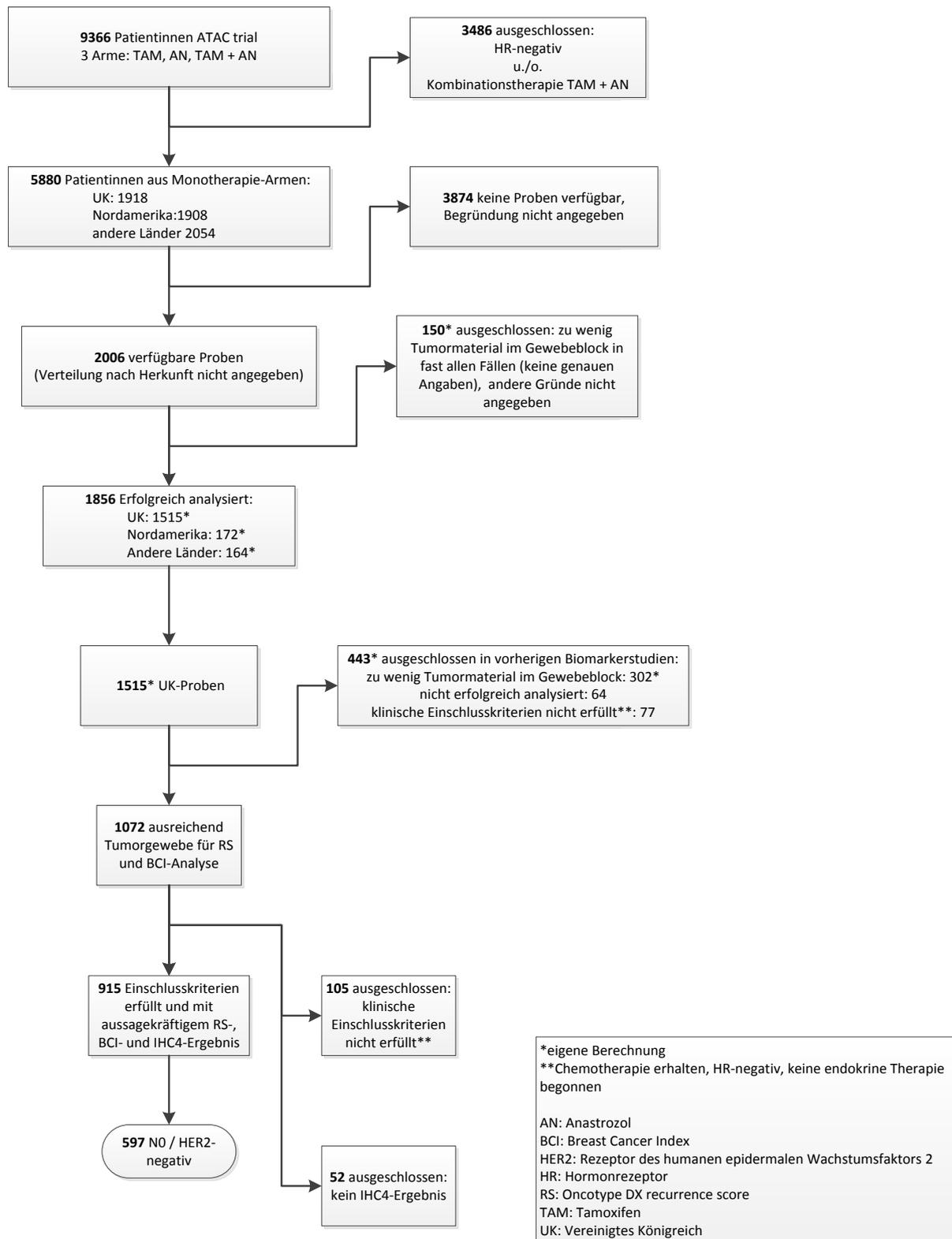


Abbildung 8: Patientenfluss der eingeschlossenen Prognosestudie SgROI 2013; eigene Darstellung in Anlehnung an [24,26-28]

A.3.3 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten und prognostischen Zielgrößen

A.3.3.1 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Freiheit von Fernrezidiven

Das Verzerrungspotenzial für die Freiheit von Fernrezidiven wird wegen des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch betrachtet und ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 19: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Freiheit von Fernrezidiven

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	ITT-Prinzip adäquat umgesetzt	Ergebnis-unabhängige Berichterstattung	Sonstige Aspekte adäquat	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Martin 2014	hoch ^a	unklar	unklar ^b	ja	ja	hoch
a: Das hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene schlägt sich direkt nieder auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene. b: Unklar, wie mit Lost-to-follow-up umgegangen wurde ITT: intention to treat						

Ergebnisse zu Freiheit von Fernrezidiven in 10 Jahren

Fernrezidivfreies Überleben wird definiert als Zeitintervall von Randomisierung bis Fernrezidiv oder Tod durch Brustkrebs als erstes Ereignis. Todesfälle durch andere Ursachen wurden zensiert. Ipsilaterale Rezidive, regionale invasive Rezidive, kontralaterales Mammakarzinom und alle In-situ-Karzinome wurden nicht als Fernrezidive gewertet. In der Studie wird nicht darauf eingegangen, welche Art und in welcher Frequenz die Diagnostik der Fernrezidive durchgeführt wurde, deshalb wird angenommen, dass die Untersuchungen, die im Rahmen der Studie durchgeführt wurden, den üblichen Empfehlungen entsprechen.

Die Ergebnisse zu Freiheit von Fernrezidiven in 10 Jahren sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen. Bei den Patientinnen mit niedrigem Testergebnis des EP score zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Freiheit von Fernrezidiven zwischen der Gruppe mit FEC (Fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamid) und der Gruppe mit FEC & P (Paclitaxel). Das hazard ratio (HR) betrug 1,31 (95 %-KI: [0,35; 4,87]; p = 0,688). Für Patientinnen mit hohem Testergebnis des EP score war dieser Unterschied ebenfalls nicht signifikant mit einem HR von 1,07 (95 %-KI: [0,73; 1,55]; p = 0,739). Die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Behandlung mit einer Chemotherapie war nicht signifikant (p = 0,71).

Für Patientinnen mit niedrigem Testergebnis des EPclin score waren in beiden Gruppen keine Ereignisse aufgetreten. Bei den Patientinnen mit hohem Testergebnis des EPclin score zeigte

sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Freiheit von Fernrezidiven zwischen den beiden Gruppen. Das HR betrug 1,11 (95 %-KI: [0,77; 1,59]; $p = 0,576$). Der p-Wert für die Interaktion wurde nicht angegeben.

Tabelle 20: Ergebnisse Freiheit von Fernrezidiven in 10 Jahren

Studie Subgruppe	FEC		FEC & P		FEC vs. FEC & P	
	N	Patientinnen ohne Ereignisse n (%)	N	Patientinnen ohne Ereignisse n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert ^a
Martin 2014						
Gesamt	280	k. A. (k. A.)	275	k. A. (k. A.)	1,1 [0,8; 1,6]	0,607
niedrig (EP score < 5)	69	k. A. (k. A.)	72	k. A. (k. A.)	1,31 [0,35; 4,87]	0,688
hoch (EP score ≥ 5)	211	k. A. (k. A.)	203	k. A. (k. A.)	1,07 [0,73; 1,55]	0,739
niedrig (EPclin score < 3,3)	38	0 (0,0)	36	0 (0,0)	Interaktion: n. b.	k. A. n. b.
hoch (EPclin score $\geq 3,3$)	242	k. A. (k. A.)	239	k. A. (k. A.)	1,11 [0,77; 1,59]	0,576
a: p-Werte vom log-Rank-Test b: Interaktionstest mit 2 Freiheitsgraden c: Getestet auf Basis multivariater Cox proportional hazard Modellierung EP: EndoPredict; FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; P: Paclitaxel; RS: Recurrence Score						

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurde nicht bewertet, da lediglich berichtet wurde, dass die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Behandlung mit Chemotherapie nicht signifikant war.

Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Der Endpunkt Gesamtüberleben wurde als sekundärer Endpunkt genannt. Die Ergebnisse bezüglich des Behandlungseffekts und der Patientinnen mit Ereignis in den Behandlungsgruppen liegen nicht vor. Es wurde lediglich berichtet, dass die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Behandlung mit Chemotherapie nicht signifikant war.

Tabelle 21: Ergebnisse Gesamtüberleben

Studie Subgruppe	FEC		FEC & P		FEC vs. FEC & P	
	N	Patienten ohne Ereignisse n (%)	N	Patienten ohne Ereignisse n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Martin et al. 2014						
Gesamt	280	k. A. (k. A.)	275	k. A. (k. A.)	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A.
					Interaktion:	nicht signifi- kant
niedrig (EP score < 5)	k. A.	k. A. (k. A.)	k. A.	k. A. (k. A.)	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A.
hoch (EP score ≥ 5)	k. A.	k. A. (k. A.)	k. A.	k. A. (k. A.)	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A.
					Interaktion:	nicht signifi- kant
niedrig (EPclin score < 3,3)	k. A.	k. A. (k. A.)	k. A.	k. A. (k. A.)	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A.
hoch (EPclin score ≥ 3,3)	k. A.	k. A. (k. A.)	k. A.	k. A. (k. A.)	k. A. [k. A.; k. A.]	k. A.
EP: EndoPredict; FEC: Fluorouracil, Epirubicin, Cyclophosphamid; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; P: Paclitaxel; RS: Recurrence Score						

A.3.3.2 Ergebnisse zu prognostischen Zielgrößen

Die Ergebnisse der Studien Gnant 2014 und SgROI 2013 werden aufgrund der hohen Anteile von in der Analyse nicht berücksichtigten Proben (jeweils mehr als 30 %) nicht dargestellt (siehe Abschnitte A.2.1.7.1 und A.3.2.2.2).

A.4 Kommentar

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer biomarkerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante systemische Chemotherapie bei Patientinnen mit primärem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Mammakarzinom und 0 bis 3 befallenen Lymphknoten. In die Bewertung wurden insgesamt 4 Studien eingeschlossen, Konkordanzstudien wurden nicht eingeschlossen, da auf der Grundlage von RCTs keine positiven Aussagen zum Nutzen für mindestens einen Biomarker getroffen werden konnten. Die Ergebnisse der Prognosestudien Gnant 2014 und Sgroi 2013 und des RCT Paik 2006 werden aufgrund der hohen Anteile von in der Analyse nicht berücksichtigten Tumorproben (jeweils mehr als 30 %) nicht dargestellt (siehe Abschnitte A.3.2.2.1 und A.3.2.2.2). In der prospektiv-retrospektiven Studie Martin 2014 [18] wurde die Interaktion des EndoPredict-Ergebnisses mit der Variable Behandlung mit Chemotherapie anhand von archivierten Tumorproben eines RCT untersucht. Die Interaktion war für die beiden Endpunkte Freiheit von Fernrezidiven und Gesamtüberleben nicht signifikant, sodass der Nutzen des EndoPredict auf Basis dieser Ergebnisse nicht belegt werden kann. Hierfür kann es verschiedene Gründe geben: Möglicherweise wurden zu wenige Patientinnen eingeschlossen oder die Wirksamkeit des Chemotherapieregimes war zu gering. Darüber hinaus kann es auch sein, dass durch EndoPredict nicht hinreichend gut differenziert werden kann, welche Patientinnen von einem der Chemotherapieregimes eher profitieren und welche eher nicht. Die Frage, welche Patientinnen komplett auf eine Chemotherapie verzichten und rein endokrin behandelt werden können, kann im Rahmen dieser Studie nicht beantwortet werden.

Geeignete Studiendesigns zur umfassenden Beantwortung der Berichtsfragestellung können das Strategiedesign oder das Interaktionsdesign (wie in Kapitel A.7 dargestellt) sein. Ein möglicher Zusatznutzen einer Therapieentscheidung basierend auf Biomarkern kann über das Strategie-Design abgeleitet werden. Bei diesem Studiendesign werden die Patientinnen zufällig einer markerbasierten Therapie oder zum Beispiel einer vom Marker unabhängigen Therapie zugeteilt. Bei dem Interaktionsdesign handelt es sich in seiner klassischen Form um ein Studiendesign zum Therapievergleich, bei dem zwar bei allen Patientinnen zu Studienbeginn der Biomarker bestimmt wird, die Testergebnisse jedoch erst nach Studienende für die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Markerausprägung und Therapie herangezogen werden. Die Zuteilung zur Behandlung erfolgt zufällig und unabhängig vom Testergebnis. Bei diesem Design kann ein Nutzen der biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie gegeben sein, wenn eine Wechselwirkung (Interaktion) zwischen dem Testergebnis und der Behandlung besteht. Während bei einer qualitativen Interaktion (positiver Effekt in der einen, negativer oder kein Effekt in der anderen Gruppe) ein Nutzen der Erhebung der Markerinformation, also zum Beispiel der Bestimmung des EP scores, abgeleitet werden kann, besteht bei der quantitativen Interaktion (großer Effekt in der einen, kleiner Effekt in der anderen Gruppe) das Problem, dass unklar ist, ob Patientinnen mit kleinem Effekt auf die Therapie verzichten sollten.

Ein Interaktionsdesign kann grundsätzlich auch retrospektiv eingesetzt werden, sofern eine retrospektive Analyse archivierter Gewebeproben prospektiv geplant wurde. Derartige prospektiv-retrospektive Studien können eine mit prospektiv geplanten RCTs vergleichbare Ergebnissicherheit liefern [36]. Wie in allen für die Bewertung eingeschlossenen Studien, können dabei jedoch sowohl die fehlenden Werte als auch die (nicht mehr gegebene) Aktualität der eingesetzten Therapieregime ein Problem sein. Die für die vorliegende Nutzenbewertung geforderte Vollständigkeit von mindestens 70 % in A.2.1.7.1 wird in der Literatur in Bezug auf archivierte Tumorproben ähnlich hoch angegeben. Simon et al. [36] fordern beispielsweise eine Vollständigkeit der archivierten Tumorproben von mindestens 66 %. Da die eingeschlossenen Prognosestudien Sgroi 2013 und Gnant 2014 und der RCT von Paik 2006 einen Nichtberücksichtigungsanteil von mehr als 34 % aufweisen, würde selbst die Lockerung des prospektiv festgelegten Grenzwerts von 70 % auf 66 % Vollständigkeit der Tumorproben nicht dazu führen, dass die Ergebnisse dieser Studien dargestellt werden.

Eine Studie mit Anreicherungsdesign kann einen Teilaspekt der Berichtsfragestellung dadurch beantworten, dass der Effekt der Chemotherapie innerhalb der Teilpopulation der Patientinnen mit der spezifischen Biomarkerausprägung bestimmt wird. Ein grundsätzliches Problem des Anreicherungsdesigns im Kontext der Berichtsfragestellung ist, dass die Interpretation der Ergebnisse eines solchen RCTs von Voraussetzungen bezüglich der involvierten Therapien abhängt. Ein Hybriddesign (Anreicherungsdesign mit zusätzlicher Nachbeobachtung der nicht randomisierten Teilpopulation) könnte nur dann die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung beantworten, wenn sichergestellt wäre, dass Frauen mit einer bestimmten Biomarkerausprägung von einer Chemotherapie nicht profitieren können.

A.4.1 Einordnung der Ergebnisse gegenüber anderen systematischen Übersichten

Das in 2013 durchgeführte health technology assessment (HTA) des National Institute for Health and Care Excellence, das Genexpressionsprofile und immunhistochemische Tests zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie [68], empfiehlt den Oncotype DX als Option, beschreibt die Evidenz zum Nutzen der biomarkerbasierten Tests aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der Heterogenität der untersuchten Populationen als eingeschränkt, da geeignete prospektive Studien nicht vorhanden sind. In diesem HTA werden alle Studientypen (nicht nur RCTs und Prognosestudien wie in der vorliegenden Nutzenbewertung) eingeschlossen und zudem die Population mit frühem Brustkrebs nicht auf die hier relevante Subgruppe der Hormonrezeptorpositiven, HER2/neu-negativen Mammakarzinome mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten eingeschränkt.

Das in 2015 durchgeführte HTA des Belgian Health Care Knowledge Centre, das Genexpressionsprofile und immunhistochemische Tests zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie [69] untersucht, stellt eine aktuelle systematische Übersicht dar. Die Evidenz wird als unzureichend und auf die prognostische Aussagekraft der biomarkerbasierten Tests beschränkt eingeschätzt, da RCTs zu der Fragestellung nicht verfügbar sind. Im Unterschied zu der vorliegenden Nutzenbewertung werden auch in diesem

HTA die eingeschlossenen systematischen Übersichten nicht auf RCTs und Prognosestudien und die Population nicht auf die hier relevante Subgruppe eingeschränkt.

In der in 2014 durchgeführten Bewertung des IQWiG, die den Nutzen der Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation [70] bewertet, wird der Nutzen der untersuchten Biomarker als unklar eingeschätzt, da geeignete Studien nicht verfügbar sind. Die Population in der Bewertung beschränkt sich nicht auf die hier relevante Subgruppe der Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen Mammakarzinome mit 0 bis 3 befallenen Lymphknoten. Aus diesem Grund stellt die endokrine Therapie (Standardtherapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms), anders als in der vorliegenden Nutzenbewertung, kein Einschlusskriterium dar. Da die Patientinnen in der einzigen in dieser Bewertung eingeschlossenen Studie [71] keine endokrine Therapie erhalten haben, wurde die Studie in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

A.4.2 Methodik zur Herleitung des Grenzwerts für das Rezidivrisiko

Da es keinen Konsens dazu gibt, unterhalb welchen Rezidivrisikos den Patientinnen eine Chemotherapie erspart werden kann, wurde für eine Nutzenbewertung auf Basis von Prognosestudien unter Zuhilfenahme verschiedener Annahmen und Daten aus der Literatur ein möglicher Grenzwert festgelegt (siehe Kapitel A.10). Aufgrund der Unsicherheiten dieser Annahmen sowie wegen der gravierenden möglichen Konsequenzen für die Patientinnen (zum Beispiel Vorenthalten einer potenziell nützlichen Chemotherapie) wurde ein eher konservativer Ansatz mit einem eher niedrigen Grenzwert gewählt. Der Grenzwert hätte vor dem Hintergrund der eingeschlossenen Studien und auswertbaren Daten des vorliegenden Berichts jedoch ohnehin keinen Einfluss auf das Fazit gehabt. Ein Konsens über einen angemessenen Grenzwert des Rezidivrisikos wäre jedoch für spätere Bewertungen von großer Bedeutung. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung identifizierten systematischen Übersichten berichten keinen Grenzwert. Darüber hinaus spielt dieser Grenzwert eine Rolle bei der Entwicklung bzw. Festlegung von Trennwerten zur Einteilung in positive und negative Ergebnisse biomarkerbasierter Tests.

A.5 Literatur

1. Kreienberg R, Albert U, Follmann M, Kopp I, Kühn T, Wöckel A et al. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms: Kurzversion 3.0 [online]. 07.2012 [Zugriff: 22.05.2013].
URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-045OL_k_S3_Brustkrebs_Mammakarzinom_Diagnostik_Therapie_Nachsorge_2012-07.pdf.
2. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer; highlights of the St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol* 2011; 22(8): 1736-1747.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365(9472): 1687-1717.
4. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.
5. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Darby S, McGale P et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793): 771-784.
6. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD006243.
7. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Ann Oncol* 2007; 18(7): 1133-1144.
8. Wolters R, Wöckel A, Wischnewsky M, Kreienberg R. Auswirkungen leitlinienkonformer Therapie auf das Überleben von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom: Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes* 2011; 105(6): 468-475.
9. Simon R. Clinical trial designs for evaluating the medical utility of prognostic and predictive biomarkers in oncology. *Per Med* 2010; 7(1): 33-47.
10. Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol* 2005; 23(9): 2020-2027.
11. Arndt T, Rothhämel S. Detektion von mRNA und Protein in situ. In: Jansohn M, Rothhämel S (Ed). *Gentechnische Methoden: eine Sammlung von Arbeitsanleitungen für das molekularbiologische Labor*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2012. S. 327-350.

12. Malinowsky K, Böllner C, Hipp S, Berg D, Schmitt M, Becker KF. UPA and PAI-1 analysis from fixed tissues: new perspectives for a known set of predictive markers. *Curr Med Chem* 2010; 17(35): 4370-4377.
13. Schmitt M, Sturmheit AS, Welk A, Schnelldorfer C, Harbeck N. Procedures for the quantitative protein determination of urokinase and its inhibitor, PAI-1, in human breast cancer tissue extracts by ELISA. In: Brooks SA, Harris A (Ed). *Breast cancer research protocols*. Totowa: Humana Press; 2006. S. 245-265. (Methods in Molecular Medicine; Band 120).
14. Kneitz S. Genexpressionsanalyse mit Microarrays. In: Jansohn M, Rothhämel S (Ed). *Gentechnische Methoden: eine Sammlung von Arbeitsanleitungen für das molekularbiologische Labor*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2012. S. 531-555.
15. Robinson AG, Booth CM, Eisenhauer EA. Disease-free survival as an end-point in the treatment of solid tumours: perspectives from clinical trials and clinical practice. *Eur J Cancer* 2014; 50(13): 2298-2302.
16. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23): 3726-3734.
17. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL et al. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(22): 1673-1682.
18. Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 2014; 16(2): R38.
19. Martin M, Rodriguez-Lescure A, Ruiz A, Alba E, Calvo L, Ruiz-Borrego M et al. Randomized phase 3 trial of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide alone or followed by paclitaxel for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(11): 805-814.
20. Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(5): 1298-1305.
21. Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 339-345.

22. Dubsy PC, Jakesz R, Mlineritsch B, Postlberger S, Samonigg H, Kwasny W et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(7): 722-728.
23. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366(9484): 455-462.
24. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1067-1076.
25. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9324): 2131-2139.
26. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4273-4278.
27. Dowsett M, Allred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(7): 1059-1065.
28. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1829-1834.
29. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Genetic testing or clinical assessment in determining the need for chemotherapy in women with breast cancer that involves no more than 3 lymph nodes: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 10.01.2013 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00433589>.
30. National Cancer Institute. Hormone therapy with or without combination chemotherapy in treating women who have undergone surgery for node-negative breast cancer (the TAILORx Trial): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.04.2015 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310180>.
31. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 28.09.2015 [Epub ahead of print].

32. National Cancer Institute. Tamoxifen citrate, letrozole, anastrozole, or exemestane with or without chemotherapy in treating patients with invasive R_xPONDER breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov 10.04.2015 [Zugriff: 14.04.2015].
URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272037>.
33. Westdeutsche Studiengruppe. Adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.04.2015].
URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001462-17.
34. West German Study Group. Anthracycline-free taxane based chemotherapy in patients with HER2/Neu negative early breast cancer (planB): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.06.2015 [Zugriff: 08.09.2015].
URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01049425>.
35. Bartlett J, Canney P, Campbell A, Cameron D, Donovan J, Dunn J et al. Selecting breast cancer patients for chemotherapy: the opening of the UK OPTIMA trial. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2013; 25(2): 109-116.
36. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. J Natl Cancer Inst 2009; 101(21): 1446-1452.
37. Lijmer JG, Bossuyt PMM. Various randomized designs can be used to evaluate medical tests. J Clin Epidemiol 2009; 62(4): 364-373.
38. Mandrekar SJ, Sargent DJ. Clinical trial designs for predictive biomarker validation: theoretical considerations and practical challenges. J Clin Oncol 2009; 27(24): 4027-4034.
39. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 10.06.2013].
URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.
40. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.
41. Azim HA Jr, De Azambuja E, Colozza M, Bines J, Piccart MJ. Long-term toxic effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. Ann Oncol 2011; 22(9): 1939-1947.
42. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.
43. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol 2007; 25(1): 118-145.

44. Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J. Memorandum for the evaluation of diagnostic measures. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28(12): 873-879.
45. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2003; 138(1): W1-12.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
47. Wolff R, Westwood M, Scheibler F, Schröer-Günther M, Janßen I, Kleijnen J. Assessment of risk of bias in prognostic studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (Suppl): 23.
48. Hayden JA, Van der Windt DA, Cartwright JL, Cote P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* 2013; 158(4): 280-286.
49. Altman DG. Systematic reviews of evaluations of prognostic variables. *BMJ* 2001; 323(7306): 224-228.
50. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155(8): 529-536.
51. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002; 359(9308): 781-785.
52. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? *Drug Inf J* 2001; 35(3): 881-891.
53. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177-188.
54. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
55. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
56. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. MINDACT (microarray in node-negative and 1 to 3 positive lymph node disease may avoid chemotherapy): a prospective, randomized study comparing the 70-gene signature with the common clinical-pathological criteria in selecting patients for adjuvant chemotherapy in breast cancer with 0 to 3 positive nodes [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002625-31.

57. All Ireland Cooperative Oncology Research Group. TAILORx tissue bank: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 29.12.2014 [Zugriff: 14.04.2015]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050750>.
58. All Ireland Cooperative Oncology Research Group. Program for the Assessment of Clinical Cancer Tests (PACCT-1): trial assigning individualized options for treatment; the TAILORx trial [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 15.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003810-32.
59. Geicam. A phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-Negative breast cancer with Recurrence Score (RS) of 25 or less [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000174-37>.
60. ICORG. S1007: a phase III, randomized clinical trial of standard adjuvant endocrine therapy +/- chemotherapy in patients with 1-3 positive nodes, hormone receptor-positive and HER2-negative breast cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register [Zugriff: 14.04.2015]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000576-42.
61. Juntendo University School of Medicine. Evaluation study for its clinical utility of gene prognostic signature mammaprint for early-breast cancer [online]. In: UMIN Clinical Trial Registry. 03.12.2009 [Zugriff: 13.04.2015]. URL: <https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000003434&language=E>.
62. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. 6xFU/Epirubicin/Cyclophosphamide (FEC) compared to 3xFEC-3xDocetaxel in high-risk node-negative breast cancer patients: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.09.2012 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01222052>.
63. NSABP Foundation. A clinical trial comparing the combination of TC Plus bevacizumab to TC alone and to TAC for women with node-positive or high-risk node-negative, HER2-negative breast cancer: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.03.2014 [Zugriff: 08.04.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00887536>.
64. Genomic Health. Demonstration of the ability of Oncotype DX Breast Cancer Assay to predict the benefit of adjuvant systemic chemotherapy in primary breast cancer in the patients with intermediate risk of recurrence [unveröffentlicht]. 2015.
65. Food and Drug Administration. Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay: 510(k) substantial equivalence determination decision summary [online]. [Zugriff: 28.07.2015]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/k130010.pdf.

66. Nanostring Technologies. Prediction of late distant recurrence for hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant systemic endocrine therapy alone using ABCSG-8 data: clinical study report [unveröffentlicht].
67. Nanostring Technologies. Prognosis for hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant systemic endocrine therapy alone: an ABCSG TR8 study using the Nanostring Breast Cancer Intrinsic Subtyping Test (BCIST); clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
68. Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17(44): 1-302.
69. Belgian Health Care Knowledge Centre. Gene expression profiling and immunohistochemistry tests for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer: a rapid assessment [online]. 13.01.2015 [Zugriff: 08.09.2015]. (KCE Reports; Band 237).
URL: https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_237_Gene%20expression%20profiling_Report.pdf.
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag D13-02 [online]. 21.03.2014 [Zugriff: 07.09.2015].
URL: https://www.iqwig.de/download/D13-02_Vorbericht_Antigenexpression-bei-Mammakarzinom.pdf.
71. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2013; 49(8): 1825-1835.
72. Bossuyt PMM, Lijmer JG, Mol BWJ. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. *Lancet* 2000; 356(9244): 1844-1847.
73. Bossuyt PMM, McCaffery K. Additional patient outcomes and pathways in evaluations of testing [online]. 09.11.2009 [Zugriff: 22.05.2013].
URL: [http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/132/345/WhitePaper4--Bossuyt02262010%20\(2\).pdf](http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/132/345/WhitePaper4--Bossuyt02262010%20(2).pdf).
74. Hassett MJ, O'Malley AJ, Pakes JR, Newhouse JP, Earle CC. Frequency and cost of chemotherapy-related serious adverse effects in a population sample of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(16): 1108-1117.
75. Hamelinck VC, Bastiaannet E, Pieterse AH, Jannink I, Van de Velde CJ, Liefers GJ et al. Patients' preferences for surgical and adjuvant systemic treatment in early breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2014; 40(8): 1005-1018.

76. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Developing optimal search strategies for detecting clinically sound treatment studies in EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(1): 41-47.
77. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014].
URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.
78. Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search strategies for detecting clinically sound prognostic studies in EMBASE: an analytic survey. *J Am Med Inform Assoc* 2005; 12(4): 481-485.
79. Parker R, Tougas M, Hayden JA. Validating prognosis search filters using relative recall based on prognosis systematic reviews [Poster]. 21st Cochrane Colloquium; 19.-23.09.2013; Québec, Kanada.

A.6 Studienlisten

A.6.1 Studienlisten für RCTs

A.6.1.1 Liste der eingeschlossenen Studien

Genomic Health. Demonstration of the ability of Oncotype DX Breast Cancer Assay to predict the benefit of adjuvant systemic chemotherapy in primary breast cancer in the patients with intermediate risk of recurrence [unveröffentlicht]. 2015.

Martin M, Brase JC, Calvo L, Krappmann K, Ruiz-Borrego M, Fisch K et al. Clinical validation of the EndoPredict test in node-positive, chemotherapy-treated ER+/HER2- breast cancer patients: results from the GEICAM 9906 trial. *Breast Cancer Res* 2014; 16(2): R38.

Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23): 3726-3734.

A.6.1.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten

Aguado Romeo MJ, Llanos Mendez A. Gene expression test for breast cancer: Oncotype. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010.

URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2007-02-20_Oncotype.pdf.

Blue Cross and Blue Shield Association. Gene expression profiling in women with lymph-node-positive breast cancer to select adjuvant chemotherapy treatment. Chicago: BCBS; 2010. (TEC Assessments; Band 25(1)).

BlueCross BlueShield Association. Gene expression profiling in women with lymph node-negative breast cancer to select adjuvant chemotherapy [online]. 10.2014 [Zugriff: 11.09.2015]. (TEC Assessments; Band 25(1)).

URL: http://www.bcbs.com/blueresources/tec/vols/29/29_3.pdf.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Oncotype DX in women and men with ER-positive HER2-negative early stage breast cancer who are lymph node-positive: a review of clinical effectiveness and guidelines [online]. 24.01.2014 [Zugriff: 27.02.2015].

URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2014/RC0517_OncotypeDX_NodePos%20Final.pdf.

Cuadros Celorrio M, Llanos Mendez A, Villegas Portero R. Mammaprint [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010.

URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2007-02-17_Mammaprint.pdf.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bestimmung der Antigenexpressionslevel von uPA und PAI-1 beim primären Mammakarzinom mit intermediärem Rückfallrisiko nach R0-Primäroperation: Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung); Auftrag D13-02 [online]. 21.03.2014 [Zugriff: 07.09.2015]. URL: https://www.iqwig.de/download/D13-02_Vorbericht_Antigenexpression-bei-Mammakarzinom.pdf.

Kelly CM, Warner E, Tsoi DT, Verma S, Pritchard KI. Review of the clinical studies using the 21-gene assay. *Oncologist* 2010; 15(5): 447-456.

Marchionni L, Wilson RF, Marinopoulos SS, Wolff AC, Parmigiani G, Bass EB et al. Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes [online]. 01.2008 [Zugriff: 27.02.2015]. (AHRQ Evidence Reports/Technology Assessments; Band 160). URL: http://stacks.cdc.gov/view/cdc/11102/cdc_11102_DS1.pdf.

Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(5): 358-369.

Martínez Férez IM, Márquez Peláez S, Isabel Gómez R, Beltrán Calvo C. Prognostic genomic tests in early breast cancer: MammaPrint and Oncotype DX [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014. URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2013_3_Mammaprint.pdf.

Medical Advisory Secretariat. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010; 10(23): 1-57.

Smartt P. A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer. *HSAC Report* 2010; 16(3): i-xvi; 1-102.

Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17(44): 1-302.

A.6.1.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen

E1 (Population)

1. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 55-65.

2. Ali AM, Provenzano E, Bartlett JMS, Abraham J, Driver K, Munro AF et al. Prognosis of early breast cancer by immunohistochemistry defined intrinsic sub-types in patients treated with adjuvant chemotherapy in the NEAT/BR9601 trial. *Int J Cancer* 2013; 133(6): 1470-1478.
3. Di Leo A, Larsimont D, Gancberg D, Jarvinen T, Beauduin M, Vindevoghel A et al. HER-2 and topo-isomerase IIalpha as predictive markers in a population of node-positive breast cancer patients randomly treated with adjuvant CMF or epirubicin plus cyclophosphamide. *Ann Oncol* 2001; 12(8): 1081-1089.
4. Erber R, Gluz O, Brunner N, Kreipe HH, Pelz E, Kates R et al. Predictive role of HER2/neu, topoisomerase-II-alpha, and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1) for response to adjuvant taxane-based chemotherapy in patients with intermediate-risk breast cancer: results from the WSG-AGO EC-Doc trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 150(2): 279-288.
5. Fountzilas G, Valavanis C, Kotoula V, Eleftheraki AG, Kalogeras KT, Tzaida O et al. HER2 and TOP2A in high-risk early breast cancer patients treated with adjuvant epirubicin-based dose-dense sequential chemotherapy. *J Transl Med* 2012; 10: 10.
6. Huang L, Chen T, Chen C, Chen S, Liu Y, Wu J et al. Prognostic and predictive value of Phospho-p44/42 and pAKT in HER2-positive locally advanced breast cancer patients treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology* 2013; 11: 307.
7. Irshad S, Gillett C, Pinder SE, A'Hern RP, Dowsett M, Ellis IO et al. Assessment of microtubule-associated protein (MAP)-Tau expression as a predictive and prognostic marker in TACT: a trial assessing substitution of sequential docetaxel for FEC as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(2): 331-341.
8. Liu S, Chapman JAW, Burnell MJ, Levine MN, Pritchard KI, Whelan TJ et al. Prognostic and predictive investigation of PAM50 intrinsic subtypes in the NCIC CTG MA.21 phase III chemotherapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015; 149(2): 439-448.
9. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1677-1683.
10. Martin M, Prat A, Rodriguez-Lescure A, Caballero R, Ebbert MTW, Munarriz B et al. PAM50 proliferation score as a predictor of weekly paclitaxel benefit in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138(2): 457-466.
11. Pentheroudakis G, Batistatou A, Kalogeras KT, Kronenwett R, Wirtz RM, Bournakis E et al. Prognostic utility of beta-tubulin isotype III and correlations with other molecular and clinicopathological variables in patients with early breast cancer: a translational Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1): 179-193.

12. Pentheroudakis G, Kotoula V, Eleftheraki AG, Tsolaki E, Wirtz RM, Kalogeras KT et al. Prognostic significance of ESR1 gene amplification, mRNA/protein expression and functional profiles in high-risk early breast cancer: a translational study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *PLoS One* 2013; 8(7): e70634.
13. Ross DT, Kim CY, Tang G, Bohn OL, Beck RA, Ring BZ et al. Chemosensitivity and stratification by a five monoclonal antibody immunohistochemistry test in the NSABP B14 and B20 trials. *Clin Cancer Res* 2008; 14(20): 6602-6609.
14. Tang G, Cuzick J, Costantino JP, Dowsett M, Forbes JF, Crager M et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. *J Clin Oncol* 2011; 29(33): 4365-4372.
15. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1): 133-142.
16. Von Minckwitz G, Conrad B, Reimer T, Decker T, Eidtmann H, Eiermann W et al. A randomized phase 2 study comparing EC or CMF versus nab-paclitaxel plus capecitabine as adjuvant chemotherapy for nonfrail elderly patients with moderate to high-risk early breast cancer (ICE II-GBG 52). *Cancer* 20.06.2015 [Epub ahead of print].

E4 (Patientenrelevante Endpunkte)

1. Carlson JJ, Roth JA. The impact of the Oncotype Dx breast cancer assay in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 141(1): 13-22.
2. Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, Gutierrez HR, Yu TM, Gradishar WJ. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(14): 1068-1079.
3. Kuderer NM, Lyman GH. Gene expression profile assays as predictors of distant recurrence-free survival in early-stage breast cancer. *Cancer Invest* 2009; 27(9): 885-890.
4. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Van't Veer L, Rubio IT et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer* 2011; 47(18): 2742-2749.

E5 (Studientyp)

1. Albain KS, Paik S, Van't Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast* 2009; 18(Suppl 3): S141-S145.
2. Bellocq JP, Luporsi E, Barriere J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller AG et al. UPA/PAI-1, Oncotype DX, MammaPrint: prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management [Französisch]. *Ann Pathol* 2014; 34(5): 349-351.

3. Bertucci F, Borie N, Roche H, Bachelot T, Le Doussal JM, Macgrogan G et al. Gene expression profile predicts outcome after anthracycline-based adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(2): 363-373.
4. Bogaerts J, Cardoso F, Buyse M, Braga S, Loi S, Harrison JA et al. Gene signature evaluation as a prognostic tool: challenges in the design of the MINDACT trial. *Nature Clinical Practice: Oncology* 2006; 3(10): 540-551.
5. Broder MS, Sing AP. A systematic review of the impact of molecular diagnostics on treatment decisions for patients with breast cancer. *Journal of OncoPathology* 2013; 1(2): 131-143.
6. Burke E, Trodden D, Plun-Favreau J, Sing AP. The 21-gene breast cancer assay: a roadmap of clinical evidence. *Eur J Cancer* 2014; 50(Suppl 2): S206.
7. Cardoso F. Microarray technology and its effect on breast cancer (re)classification and prediction of outcome. *Breast Cancer Res* 2003; 5(6): 303-304.
8. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L, Rutgers E. The MINDACT trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Molecular Oncology* 2007; 1(3): 246-251.
9. Chung C, Christianson M. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers: a systemic review of current development, evidence, and recommendation. *J Oncol Pharm Pract* 2014; 20(1): 11-28.
10. Desmedt C, Sotiriou C, Piccart-Gebhart MJ. Development and validation of gene expression profile signatures in early-stage breast cancer. *Cancer Invest* 2009; 27(1): 1-10.
11. Goldstein L, Ravdin P, Gray R, Yoshizawa C, Childs B, Rowley S et al. Prognostic utility of the 21-gene assay compared with Adjuvant! in hormone receptor (HR) positive operable breast cancer with 0-3 positive axillary nodes treated with adjuvant chemohormonal therapy (CHT): an analysis of intergroup trial E2197. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106(Suppl 1): S17.
12. Goldstein LJ, Gray R, Badve S, Childs BH, Yoshizawa C, Rowley S et al. Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor-positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol* 2008; 26(25): 4063-4071.
13. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(7): e48-e72.
14. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(33): 5287-5312.

15. Ingoldsby H, Webber M, Wall D, Scarrott C, Newell J, Callagy G. Prediction of Oncotype DX and TAILORx risk categories using histopathological and immunohistochemical markers by classification and regression tree (CART) analysis. *Breast* 2013; 22(5): 879-886.
16. Klem J, O'Shaughnessy JA. Gene expression profiling to predict outcome of chemotherapy for early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(3): 176-178.
17. Knauer M, Mook S, Rutgers EJT, Bender RA, Hauptmann M, Van de Vijver MJ et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(3): 655-661.
18. Medical Services Advisory Committee. Gene expression profiling of 21 genes in breast cancer to quantify the risk of disease recurrence and predict adjuvant chemotherapy benefit [online]. 2014 [Zugriff: 10.09.2015].
URL: [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/023E081D1CAD7921CA257C8C00131BE5/\\$File/1342.1-PSD%20-%20MSACPSD-OncotypeDX%20\(D14-1184441\).PDF](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/023E081D1CAD7921CA257C8C00131BE5/$File/1342.1-PSD%20-%20MSACPSD-OncotypeDX%20(D14-1184441).PDF).
19. Mu K, Li L, Yang Q, Yun H, Kharaziha P, Ye DW et al. A standardized method for quantifying proliferation by Ki-67 and cyclin A immunohistochemistry in breast cancer. *Ann Diagn Pathol* 2015; 19(4): 243-248.
20. Naoi Y, Kishi K, Tsunashima R, Shimazu K, Shimomura A, Maruyama N et al. Comparison of efficacy of 95-gene and 21-gene classifier (Oncotype DX) for prediction of recurrence in ER-positive and node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(2): 299-306.
21. Paik S. Is gene array testing to be considered routine now? *Breast* 2011; 20(Suppl 3): S87-S91.
22. Paik S. Molecular profiling of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18(1): 59-63.
23. Pultz BA, Da Luz FAC, De Faria PR, Oliveira APL, De Araujo RA, Silva MJB. Far beyond the usual biomarkers in breast cancer: a review. *Journal of Cancer* 2014; 5(7): 559-571.
24. Reddy GK. Gene expression profiling predicts therapeutic response and prognosis in patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(3): 199-201.
25. Retel VP, Groothuis-Oudshoorn CGM, Aaronson NK, Brewer NT, Rutgers EJT, Van Harten WH. Association between genomic recurrence risk and well-being among breast cancer patients. *BMC Cancer* 2013; 13: 295.
26. Rugo HS. New assay predicts response to chemotherapy and risk of recurrence in breast cancer patients. *Oncology Report* 2005; (Spring): 19-20.

27. Solin LJ, Gray R, Goldstein LJ, Recht A, Baehner FL, Shak S et al. Prognostic value of biologic subtype and the 21-gene recurrence score relative to local recurrence after breast conservation treatment with radiation for early stage breast carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group E2197 study. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(2): 683-692.
28. Sparano JA, Goldstein LJ, Childs BH, Shak S, Brassard D, Badve S et al. Relationship between topoisomerase 2A RNA expression and recurrence after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(24): 7693-7700.
29. Teig B. Genomic signature in breast cancer: Oncotype DX [Französisch]. *Ann Pathol* 2013; 33(3): 225-228.
30. Trock BJ, Leonessa F, Clarke R. Multidrug resistance in breast cancer: a meta-analysis of MDR1/gp170 expression and its possible functional significance. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(13): 917-931.
31. Yang D, Chen MB, Wang LQ, Yang L, Liu CY, Lu PH. Bcl-2 expression predicts sensitivity to chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 105.
32. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15): 4196-4205.
33. Ziogas DE. Genome-based approaches for the diagnosis of breast cancer: a review with perspective. *Breast Cancer Manag* 2014; 3(2): 173-193.
34. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncology (London, England)* 2008; 4(5): 603-610.

E6 (Vollpublikation)

1. Blue Cross Blue Shield Association. Gene expression profiling for managing breast cancer treatment. Chicago: BCBS; 2005.
2. Blue Cross Blue Shield Association. Gene expression profiling of breast cancer to select women for adjuvant chemotherapy. Chicago: BCBS; 2007.
3. Hayes. Breast Cancer Index (BCI). Landsdale: Hayes; 2014.
4. Hayes. Gene expression profiling for prognosis of recurrence of primary breast cancer. Landsdale: Hayes; 2008.
5. Hayes. MammaPrint for prognosis of breast cancer recurrence. Landsdale: Hayes; 2013.
6. Hayes. Mammostrat for prognosis of breast cancer recurrence. Landsdale: Hayes; 2012.
7. Hayes. Oncotype DX for prognosis of breast cancer recurrence. Landsdale: Hayes; 2010.
8. Hayes. Oncotype DX for the prediction of recurrence of invasive breast cancer. Landsdale: Hayes; 2012.

9. Hayes. Prosigna breast cancer prognostic gene signature assay. Landsdale: Hayes; 2014.
10. Makinen E. Gene expression profiling tests for breast cancer (project record) [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 20.04.2015].
URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=32010001443>.
11. Martinez-Ferez I, Marquez-Peláez S, Romero-Tabares A, Beltrán-Calvo C. Prognostic genomic tests in breast cancer: clinical utility, efficiency and impact on clinical decision making. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S200.
12. Nitz U, Gluz O, Kates RE, Hofmann D, Kreipe HH, Christgen M et al. Prognostic impact of discordance between different risk assessment tools in early breast cancer (recurrence score, central grade, Ki67): early outcome analysis from the prospective phase III WSG-PlanB trial. Cancer Res 2015; 75(9 Suppl 1): Abstract P4-11-01.
13. Nitz U, Gluz O, Kreipe H, Christgen M, Kates RE, Clemens M et al. Risk assessment by St.Gallen 2013 recommendation and Oncotype DX: results from the WSG PlanB trial. Breast 2015; 24(Suppl 1): S110.
14. Spears M, Lyttle NS, Yousif F, Munro AF, Twelves C, Pritchard KI et al. A four gene signature predicts anthracycline benefit: evidence from the BR9601 and MA5 breast cancer trials. Cancer Res 2015; 75(9 Suppl 1): Abstract P2-05-05.
15. Wuerstlein R, Nitz U, Gluz O, Kates RE, Harbeck N. ADAPT: a WSG trial optimizing risk assessment and therapy response in early breast cancer. Breast 2013; 22(Suppl 1): S68.

A.6.1.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen

E4 (Patientenrelevante Endpunkte)

1. Gluz O, Kreipe HH, Degenhardt T, Salem M, Kates RE, Shak S et al. Prospective comparison of risk assessment tools in early breast cancer: correlation analysis from the phase III WSG-plan B trial. Ann Oncol 2012; 23(Suppl 2): ii18.

E5 (Studientyp)

1. National Institute for Health and Care Excellence. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests for guiding adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. London: NICE; 2013. (NICE Diagnostics Guidances; Band 10).
URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg10/resources/gene-expression-profiling-and-expanded-immunohistochemistry-tests-for-guiding-adjuvant-chemotherapy-decisions-in-early-breast-cancer-management-mammaprint-oncotype-dx-ihc4-and-mammostrat-1053623071429>.

A.6.2 Studienlisten für Prognosestudien

A.6.2.1 Liste der eingeschlossenen Studien (Prognosestudien)

Gnant 2014

Filipits M, Nielsen TO, Rudas M, Greil R, Stoger H, Jakesz R et al. The PAM50 risk-of-recurrence score predicts risk for late distant recurrence after endocrine therapy in postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer. *Clin Cancer Res* 2014; 20(5): 1298-1305.

Food and Drug Administration. Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay: 510(k) substantial equivalence determination decision summary [online]. [Zugriff: 28.07.2015]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/k130010.pdf.

Gnant M, Filipits M, Greil R, Stoeger H, Rudas M, Bago-Horvath Z et al. Predicting distant recurrence in receptor-positive breast cancer patients with limited clinicopathological risk: using the PAM50 Risk of Recurrence score in 1478 postmenopausal patients of the ABCSG-8 trial treated with adjuvant endocrine therapy alone. *Ann Oncol* 2014; 25(2): 339-345.

Nanostring Technologies. Prognosis for hormone receptor-positive, post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant systemic endocrine therapy alone: an ABCSG TR8 study using the Nanostring Breast Cancer Intrinsic Subtyping Test (BCIST); clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Sgroi 2013

Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B et al. Prediction of late distant recurrence in patients with oestrogen-receptor-positive breast cancer: a prospective comparison of the breast-cancer index (BCI) assay, 21-gene recurrence score, and IHC4 in the TransATAC study population. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1067-1076.

A.6.2.2 Liste der eingeschlossenen systematischen Übersichten (Prognosestudien)

Brufsky AM. Predictive and prognostic value of the 21-gene recurrence score in hormone receptor-positive, node-positive breast cancer. *Am J Clin Oncol* 2014; 37(4): 404-410.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Oncotype DX in women and men with ER-positive HER2-negative early stage breast cancer who are lymph node-positive: a review of clinical effectiveness and guidelines [online]. 24.01.2014 [Zugriff: 27.02.2015]. URL: https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2014/RC0517_OncotypeDX_NodePos%20Final.pdf.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Oncotype DX in women and men with ER-positive, HER2-negative early stage breast cancer who are lymph node negative: a review of clinical effectiveness and guidelines [online]. 20.02.2014 [Zugriff: 27.02.2015]. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/apr-2014/RC0524%20Oncotype%20DX%20for%20node%20negative%20patients%20Final.pdf>.

Cuadros Celorrio M, Llanos Mendez A, Villegas Portero R. Mammaprint [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2010.

URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2007-02-17_Mammaprint.pdf.

Cuadros M, Llanos A. Validation and clinical application of MammaPrint in patients with breast cancer [Spanisch]. *Med Clin (Barc)* 2011; 136(14): 627-632.

Hornberger J, Alvarado MD, Rebecca C, Gutierrez HR, Yu TM, Gradishar WJ. Clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(14): 1068-1079.

Kuderer NM, Lyman GH. Gene expression profile assays as predictors of distant recurrence-free survival in early-stage breast cancer. *Cancer Invest* 2009; 27(9): 885-890.

Lee JH, Kim Y, Choi JW, Kim YS. Clinicopathological significance of plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G polymorphism in breast cancer: a meta-analysis. *Arch Med Res* 2013; 44(1): 39-45.

Lyman GH, Kuderer NM. Gene expression profile assays as predictors of recurrence-free survival in early-stage breast cancer: a metaanalysis. *Clin Breast Cancer* 2006; 7(5): 372-379.

Marchionni L, Wilson RF, Marinopoulos SS, Wolff AC, Parmigiani G, Bass EB et al. Impact of gene expression profiling tests on breast cancer outcomes [online]. 01.2008 [Zugriff: 27.02.2015]. (AHRQ Evidence Reports/Technology Assessments; Band 160).

URL: http://stacks.cdc.gov/view/cdc/11102/cdc_11102_DS1.pdf.

Marchionni L, Wilson RF, Wolff AC, Marinopoulos S, Parmigiani G, Bass EB et al. Systematic review: gene expression profiling assays in early-stage breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148(5): 358-369.

Martínez Férrez IM, Márquez Peláez S, Isabel Gómez R, Beltrán Calvo C. Prognostic genomic tests in early breast cancer: MammaPrint and Oncotype DX [Spanisch]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014.

URL: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2013_3_Mammaprint.pdf.

Medical Advisory Secretariat. Gene expression profiling for guiding adjuvant chemotherapy decisions in women with early breast cancer: an evidence-based and economic analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2010; 10(23): 1-57.

Piper MA. Gene expression profiling in women with lymph-node-positive breast cancer to select adjuvant chemotherapy treatment. Chicago: Blue Cross and Blue Shield Association; 2010.

Smartt P. A comparison of gene expression profiling tests for breast cancer. *HSAC Report* 2010; 16(3): i-xvi; 1-102.

Ward S, Scope A, Rafia R, Pandor A, Harnan S, Evans P et al. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 2013; 17(44): 1-302.

A.6.2.3 Liste der ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgründen (Prognosestudien)

Nicht E1 (Population)

1. Abd El-Rehim DM, Ball G, Pinder SE, Rakha E, Paish C, Robertson JF et al. High-throughput protein expression analysis using tissue microarray technology of a large well-characterised series identifies biologically distinct classes of breast cancer confirming recent cDNA expression analyses. *Int J Cancer* 2005; 116(3): 340-350.
2. Abdel-Fatah TM, Arora A, Alsubhi N, Agarwal D, Moseley PM, Perry C et al. Clinicopathological significance of ATM-Chk2 expression in sporadic breast cancers: a comprehensive analysis in large cohorts. *Neoplasia* 2014; 16(11): 982-991.
3. Ahmed MA, Aleskandarany MA, Rakha EA, Moustafa RZ, Benhasouna A, Nolan C et al. A CD44-/CD24+ phenotype is a poor prognostic marker in early invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133(3): 979-995.
4. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston RB, Yeh IT et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(1): 55-65.
5. Aleskandarany MA, Negm OH, Rakha EA, Ahmed MA, Nolan CC, Ball GR et al. TOMM34 expression in early invasive breast cancer: a biomarker associated with poor outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 136(2): 419-427.
6. Aleskandarany MA, Rakha EA, Ahmed MA, Powe DG, Paish EC, Macmillan RD et al. PIK3CA expression in invasive breast cancer: a biomarker of poor prognosis. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(1): 45-53.
7. Aleskandarany MA, Rakha EA, Macmillan RD, Powe DG, Ellis IO, Green AR. MIB1/Ki-67 labelling index can classify grade 2 breast cancer into two clinically distinct subgroups. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(3): 591-599.
8. Ali HR, Dawson SJ, Blows FM, Provenzano E, Pharoah PD, Caldas C. Aurora kinase A outperforms Ki67 as a prognostic marker in ER-positive breast cancer. *Br J Cancer* 2012; 106(11): 1798-1806.
9. Ambroggi F, Biganzoli E, Querzoli P, Ferretti S, Boracchi P, Alberti S et al. Molecular subtyping of breast cancer from traditional tumor marker profiles using parallel clustering methods. *Clin Cancer Res* 2006; 12(3 Pt 1): 781-790.

10. Barry WT, Kernagis DN, Dressman HK, Griffis RJ, Hunter JD, Olson JA et al. Intratumor heterogeneity and precision of microarray-based predictors of breast cancer biology and clinical outcome. *J Clin Oncol* 2010; 28(13): 2198-2206.
11. Bartlett JM, Thomas J, Ross DT, Seitz RS, Ring BZ, Beck RA et al. Mammostrat as a tool to stratify breast cancer patients at risk of recurrence during endocrine therapy. *Breast Cancer Res* 2010; 12(4): R47.
12. Bergamaschi A, Kim YH, Wang P, Sorlie T, Hernandez-Boussard T, Lonning PE et al. Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45(11): 1033-1040.
13. Bertucci F, Houlgatte R, Benziene A, Granjeaud S, Adelaide J, Tagett R et al. Gene expression profiling of primary breast carcinomas using arrays of candidate genes. *Hum Mol Genet* 2000; 9(20): 2981-2991.
14. Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah NG, Vora HH, Suthar TP, Ghosh N et al. Prolactin as a local growth promoter in patients with breast cancer: GCRI experience. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(6): 540-547.
15. Bierie B, Chung CH, Parker JS, Stover DG, Cheng N, Chytil A et al. Abrogation of TGF-beta signaling enhances chemokine production and correlates with prognosis in human breast cancer. *J Clin Invest* 2009; 119(6): 1571-1582.
16. Bostner J, Skoog L, Fornander T, Nordenskjold B, Stal O. Estrogen receptor-alpha phosphorylation at serine 305, nuclear p21-activated kinase 1 expression, and response to tamoxifen in postmenopausal breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16(5): 1624-1633.
17. Bouchet C, Hacene K, Martin PM, Becette V, Tubiana-Hulin M, Lasry S et al. Breast cancer: prognostic value of a dissemination index based on 4 components of the urokinase-type plasminogen activator system [Französisch]. *Pathol Biol (Paris)* 2000; 48(9): 825-831.
18. Bueno-de-Mesquita JM, Linn SC, Keijzer R, Wesseling J, Nuyten DS, Van Krimpen C et al. Validation of 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117(3): 483-495.
19. Bueno-de-Mesquita JM, Sonke GS, Van de Vijver MJ, Linn SC. Additional value and potential use of the 70-gene prognosis signature in node-negative breast cancer in daily clinical practice. *Ann Oncol* 2011; 22(9): 2021-2030.
20. Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(17): 1183-1192.
21. Cadenas C, Franckenstein D, Schmidt M, Gehrman M, Hermes M, Geppert B et al. Role of thioredoxin reductase 1 and thioredoxin interacting protein in prognosis of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010; 12(3): R44.

22. Callagy GM, Pharoah PD, Pinder SE, Hsu FD, Nielsen TO, Ragaz J et al. Bcl-2 is a prognostic marker in breast cancer independently of the Nottingham Prognostic Index. *Clin Cancer Res* 2006; 12(8): 2468-2475.
23. Chang HY, Nuyten DS, Sneddon JB, Hastie T, Tibshirani R, Sorlie T et al. Robustness, scalability, and integration of a wound-response gene expression signature in predicting breast cancer survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(10): 3738-3743.
24. Chanrion M, Fontaine H, Rodriguez C, Negre V, Bibeau F, Theillet C et al. A new molecular breast cancer subclass defined from a large scale real-time quantitative RT-PCR study. *BMC Cancer* 2007; 7: 39.
25. Charpin-Taranger C, Dales JP, Garcia S, Andrac-Meyer L, Ramuz O, Carpentier-Meunier S et al. The immunohistochemical expression of CD105 is a marker for high metastatic risk and worse prognosis in breast cancers [Französisch]. *Bull Acad Natl Med* 2003; 187(6): 1129-1145.
26. Chia SK, Bramwell VH, Tu D, Shepherd LE, Jiang S, Vickery T et al. A 50-gene intrinsic subtype classifier for prognosis and prediction of benefit from adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2012; 18(16): 4465-4472.
27. Coates AS, Millar EK, O'Toole SA, Molloy TJ, Viale G, Goldhirsch A et al. Prognostic interaction between expression of p53 and estrogen receptor in patients with node-negative breast cancer: results from IBCSG trials VIII and IX. *Breast Cancer Res* 2012; 14(6): R143.
28. Conklin C, Huntsman D, Yorida E, Makretsov N, Turbin D, Bechberger JF et al. Tissue microarray analysis of connexin expression and its prognostic significance in human breast cancer. *Cancer Lett* 2007; 255(2): 284-294.
29. Dai H, Van't Veer L, Lamb J, He YD, Mao M, Fine BM et al. A cell proliferation signature is a marker of extremely poor outcome in a subpopulation of breast cancer patients. *Cancer Res* 2005; 65(10): 4059-4066.
30. Dales JP, Garcia S, Bonnier P, Duffaud F, Carpentier S, Djemli A et al. Prognostic significance of VEGF receptors, VEGFR-1 (Flt-1) and VEGFR-2 (KDR/Flk-1) in breast carcinoma [Französisch]. *Ann Pathol* 2003; 23(4): 297-305.
31. Dales JP, Garcia S, Meunier-Carpentier S, Andrac-Meyer L, Haddad O, Lavaut MN et al. Overexpression of hypoxia-inducible factor HIF-1alpha predicts early relapse in breast cancer: retrospective study in a series of 745 patients. *Int J Cancer* 2005; 116(5): 734-739.
32. Dalton L. Invasive breast cancer: stratification of histological grade by gene-based assays; a still relevant example from an older data set. *Histopathology* 2014; 65(3): 429-433.
33. Desmedt C, Piette F, Loi S, Wang Y, Lallemand F, Haibe-Kains B et al. Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. *Clin Cancer Res* 2007; 13(11): 3207-3214.

34. DiGiovanna MP, Stern DF, Edgerton SM, Whalen SG, Moore D 2nd, Thor AD. Relationship of epidermal growth factor receptor expression to ErbB-2 signaling activity and prognosis in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23(6): 1152-1160.
35. Drukker CA, Van Tinteren H, Schmidt MK, Rutgers EJ, Bernardis R, Van de Vijver MJ et al. Long-term impact of the 70-gene signature on breast cancer outcome. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 143(3): 587-592.
36. Eljuga D, Razumovic JJ, Bulic K, Petroveckii M, Draca N, Bulic SO. Prognostic importance of PAI-1 in node negative breast cancer patients--results after 10 years of follow up. *Pathol Res Pract* 2011; 207(5): 290-294.
37. Endo Y, Yamashita H, Takahashi S, Sato S, Yoshimoto N, Asano T et al. Immunohistochemical determination of the miR-1290 target arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1) as a prognostic biomarker in breast cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 990.
38. Farazi TA, Horlings HM, Ten Hoeve JJ, Mihailovic A, Halfwerk H, Morozov P et al. MicroRNA sequence and expression analysis in breast tumors by deep sequencing. *Cancer Res* 2011; 71(13): 4443-4453.
39. Ferroni P, Roselli M, Portarena I, Formica V, Riondino S, La Farina F et al. Plasma plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels in breast cancer: relationship with clinical outcome. *Anticancer Res* 2014; 34(3): 1153-1161.
40. Finek J, Holubec L Jr, Topolcan O, Elgrova L, Skalova A, Pecen L. The importance of prognostic factors in premenopausal women with breast cancer. *Anticancer Res* 2007; 27(4A): 1893-1896.
41. Fleischer T, Edvardsen H, Solvang HK, Daviaud C, Naume B, Borresen-Dale AL et al. Integrated analysis of high-resolution DNA methylation profiles, gene expression, germline genotypes and clinical end points in breast cancer patients. *Int J Cancer* 2014; 134(11): 2615-2625.
42. Foekens JA, Ries C, Look MP, Gippner-Steppert C, Klijn JG, Jochum M. The prognostic value of polymorphonuclear leukocyte elastase in patients with primary breast cancer. *Cancer Res* 2003; 63(2): 337-341.
43. Franco R, Collina F, Di Bonito M, Botti G, Montanaro D, Di Maio L et al. HtrA1 loss is related to aggressive behavior parameters in sentinel node positive breast cancer. *Histol Histopathol* 2015; 30(6): 707-714.
44. Fritz P, Cabrera CM, Dippon J, Gerteis A, Simon W, Aulitzky WE et al. c-erbB2 and topoisomerase IIalpha protein expression independently predict poor survival in primary human breast cancer: a retrospective study. *Breast Cancer Res* 2005; 7(3): R374-R184.
45. Godoy P, Cadenas C, Hellwig B, Marchan R, Stewart J, Reif R et al. Interferon-inducible guanylate binding protein (GBP2) is associated with better prognosis in breast cancer and indicates an efficient T cell response. *Breast Cancer* 2014; 21(4): 491-499.

46. Gravier E, Pierron G, Vincent-Salomon A, Gruel N, Raynal V, Savignoni A et al. A prognostic DNA signature for T1T2 node-negative breast cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2010; 49(12): 1125-1134.
47. Habashy HO, Rakha EA, Ellis IO, Powe DG. The oestrogen receptor coactivator CARM1 has an oncogenic effect and is associated with poor prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(2): 307-316.
48. Hansen S, Overgaard J, Rose C, Knoop A, Laenkholm AV, Andersen J et al. Independent prognostic value of angiogenesis and the level of plasminogen activator inhibitor type 1 in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 88(1): 102-108.
49. Harbeck N, Schmitt M, Meisner C, Friedel C, Untch M, Schmidt M et al. Ten-year analysis of the prospective multicentre Chemo-N0 trial validates American Society of Clinical Oncology (ASCO)-recommended biomarkers uPA and PAI-1 for therapy decision making in node-negative breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2013; 49(8): 1825-1835.
50. Hicks J, Muthuswamy L, Krasnitz A, Navin N, Riggs M, Grubor V et al. High-resolution ROMA CGH and FISH analysis of aneuploid and diploid breast tumors. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005; 70: 51-63.
51. Hildenbrand R, Schaaf A, Dorn-Beineke A, Allgayer H, Sutterlin M, Marx A et al. Tumor stroma is the predominant uPA-, uPAR-, PAI-1-expressing tissue in human breast cancer: prognostic impact. *Histol Histopathol* 2009; 24(7): 869-877.
52. Huang E, Cheng SH, Dressman H, Pittman J, Tsou MH, Horng CF et al. Gene expression predictors of breast cancer outcomes. *Lancet* 2003; 361(9369): 1590-1596.
53. Iwamoto T, Booser D, Valero V, Murray JL, Koenig K, Esteva FJ et al. Estrogen receptor (ER) mRNA and ER-related gene expression in breast cancers that are 1% to 10% ER-positive by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2012; 30(7): 729-734.
54. Jankowitz RC, Cooper K, Erlander MG, Ma XJ, Kesty NC, Li H et al. Prognostic utility of the breast cancer index and comparison to Adjuvant! Online in a clinical case series of early breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011; 13(5): R98.
55. Jiang D, Zhao N. A clinical prognostic prediction of lymph node-negative breast cancer by gene expression profiles. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132(9): 579-587.
56. Jonsdottir K, Assmus J, Slewa A, Gudlaugsson E, Skaland I, Baak JP et al. Prognostic value of gene signatures and proliferation in lymph-node-negative breast cancer. *PLoS One* 2014; 9(3): e90642.
57. Kabir NN, Ronnstrand L, Kazi JU. Keratin 19 expression correlates with poor prognosis in breast cancer. *Mol Biol Rep* 2014; 41(12): 7729-7735.
58. Keune WJ, Sims AH, Jones DR, Bultsma Y, Lynch JT, Jirstrom K et al. Low PIP4K2B expression in human breast tumors correlates with reduced patient survival: a role for PIP4K2B in the regulation of E-cadherin expression. *Cancer Res* 2013; 73(23): 6913-6925.

59. Kim MH, Koo JS, Lee S. FOXP3 expression is related to high Ki-67 index and poor prognosis in lymph node-positive breast cancer patients. *Oncology* 2013; 85(2): 128-136.
60. Klajic J, Fleischer T, Dejeux E, Edvardsen H, Warnberg F, Bukholm I et al. Quantitative DNA methylation analyses reveal stage dependent DNA methylation and association to clinico-pathological factors in breast tumors. *BMC Cancer* 2013; 13: 456.
61. Kroenke CH, Sweeney C, Kwan ML, Quesenberry CP, Weltzien EK, Habel LA et al. Race and breast cancer survival by intrinsic subtype based on PAM50 gene expression. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 144(3): 689-699.
62. Langerod A, Zhao H, Borgan O, Nesland JM, Bukholm IR, Ikdahl T et al. TP53 mutation status and gene expression profiles are powerful prognostic markers of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9(3): R30.
63. Li Z, Peng L, Han S, Huang Z, Shi F, Cai Z et al. Screening molecular markers in early breast cancer of the same pathological types but with different prognoses using Agilent gene chip [Chinesisch]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2013; 33(10): 1483-1488.
64. Maciejczyk A, Lacko A, Ekiert M, Jagoda E, Wysocka T, Matkowski R et al. Elevated nuclear S100P expression is associated with poor survival in early breast cancer patients. *Histol Histopathol* 2013; 28(4): 513-524.
65. Magkou C, Nakopoulou L, Zoubouli C, Karali K, Theohari I, Bakarakos P et al. Expression of the epidermal growth factor receptor (EGFR) and the phosphorylated EGFR in invasive breast carcinomas. *Breast Cancer Res* 2008; 10(3): R49.
66. Mamounas EP, Tang G, Fisher B, Paik S, Shak S, Costantino JP et al. Association between the 21-gene recurrence score assay and risk of locoregional recurrence in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1677-1683.
67. Mazouni C, Spyrtos F, Romain S, Fina F, Bonnier P, Ouafik LH et al. A nomogram to predict individual prognosis in node-negative breast carcinoma. *Eur J Cancer* 2012; 48(16): 2954-2961.
68. McCarthy MM, Sznol M, DiVito KA, Camp RL, Rimm DL, Kluger HM. Evaluating the expression and prognostic value of TRAIL-R1 and TRAIL-R2 in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11(14): 5188-5194.
69. Meunier-Carpentier S, Dales JP, Djemli A, Garcia S, Bonnier P, Andrac-Meyer L et al. Comparison of the prognosis indication of VEGFR-1 and VEGFR-2 and Tie2 receptor expression in breast carcinoma. *Int J Oncol* 2005; 26(4): 977-984.
70. Miller LD, Smeds J, George J, Vega VB, Vergara L, Ploner A et al. An expression signature for p53 status in human breast cancer predicts mutation status, transcriptional effects, and patient survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(38): 13550-13555.

71. Mittempergher L, Saghatchian M, Wolf DM, Michiels S, Canisius S, Dessen P et al. A gene signature for late distant metastasis in breast cancer identifies a potential mechanism of late recurrences. *Mol Oncol* 2013; 7(5): 987-999.
72. Mook S, Schmidt MK, Weigelt B, Kreike B, Eekhout I, Van de Vijver MJ et al. The 70-gene prognosis signature predicts early metastasis in breast cancer patients between 55 and 70 years of age. *Ann Oncol* 2010; 21(4): 717-722.
73. Neri A, Megha T, Bettarini F, Tacchini D, Mastrogiulio MG, Marrelli D et al. Is tissue inhibitor of metalloproteinase-1 a new prognosticator for breast cancer? An analysis of 266 cases. *Hum Pathol* 2012; 43(8): 1184-1191.
74. Nielsen TO, Andrews HN, Cheang M, Kucab JE, Hsu FD, Ragaz J et al. Expression of the insulin-like growth factor I receptor and urokinase plasminogen activator in breast cancer is associated with poor survival: potential for intervention with 17-allylamino geldanamycin. *Cancer Res* 2004; 64(1): 286-291.
75. Nielsen TO, Parker JS, Leung S, Voduc D, Ebbert M, Vickery T et al. A comparison of PAM50 intrinsic subtyping with immunohistochemistry and clinical prognostic factors in tamoxifen-treated estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16(21): 5222-5232.
76. Niikura N, Iwamoto T, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Shirane M et al. Immunohistochemical Ki67 labeling index has similar proliferation predictive power to various gene signatures in breast cancer. *Cancer Sci* 2012; 103(8): 1508-1512.
77. Nimeus-Malmström E, Krogh M, Malmström P, Strand C, Fredriksson I, Karlsson P et al. Gene expression profiling in primary breast cancer distinguishes patients developing local recurrence after breast-conservation surgery, with or without postoperative radiotherapy. *Breast Cancer Res* 2008; 10(2): R34.
78. Offersen BV, Alsner J, Ege Olsen K, Riisbro R, Brünner N, Sørensen FB et al. A comparison among HER2, TP53, PAI-1, angiogenesis, and proliferation activity as prognostic variables in tumours from 408 patients diagnosed with early breast cancer. *Acta Oncol* 2008; 47(4): 618-632.
79. O'Leary PC, Terrile M, Bajor M, Gaj P, Hennessy BT, Mills GB et al. Peroxiredoxin-1 protects estrogen receptor alpha from oxidative stress-induced suppression and is a protein biomarker of favorable prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2014; 16(4): R79.
80. Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(27): 2817-2826.
81. Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(23): 3726-3734.

82. Parisi F, Gonzalez AM, Nadler Y, Camp RL, Rimm DL, Kluger HM et al. Benefits of biomarker selection and clinico-pathological covariate inclusion in breast cancer prognostic models. *Breast Cancer Res* 2010; 12(5): R66.
83. Patani N, Douglas-Jones A, Mansel R, Jiang W, Mokbel K. Tumour suppressor function of MDA-7/IL-24 in human breast cancer. *Cancer Cell Int* 2010; 10: 29.
84. Patani N, Jiang W, Mansel R, Newbold R, Mokbel K. The mRNA expression of SATB1 and SATB2 in human breast cancer. *Cancer Cell Int* 2009; 9: 18.
85. Patani N, Jiang W, Mokbel K. Prognostic utility of glycosyltransferase expression in breast cancer. *Cancer Genomics Proteomics* 2008; 5(6): 333-340.
86. Patani N, Jiang WG, Newbold RF, Mokbel K. Histone-modifier gene expression profiles are associated with pathological and clinical outcomes in human breast cancer. *Anticancer Res* 2011; 31(12): 4115-4125.
87. Pawitan Y, Bjohle J, Amler L, Borg AL, Egyhazi S, Hall P et al. Gene expression profiling spares early breast cancer patients from adjuvant therapy: derived and validated in two population-based cohorts. *Breast Cancer Res* 2005; 7(6): R953-R964.
88. Pinheiro C, Sousa B, Albergaria A, Paredes J, Dufloth R, Vieira D et al. GLUT1 and CAIX expression profiles in breast cancer correlate with adverse prognostic factors and MCT1 overexpression. *Histol Histopathol* 2011; 26(10): 1279-1286.
89. Prechtel A, Harbeck N, Thomssen C, Meisner C, Braun M, Untch M et al. Tumor-biological factors uPA and PAI-1 as stratification criteria of a multicenter adjuvant chemotherapy trial in node-negative breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15(1): 73-78.
90. Radke I, Gotte M, Kersting C, Mattsson B, Kiesel L, Wülfing P. Expression and prognostic impact of the protein tyrosine phosphatases PRL-1, PRL-2, and PRL-3 in breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 95(3): 347-354.
91. Rakha EA, Soria D, Green AR, Lemetre C, Powe DG, Nolan CC et al. Nottingham Prognostic Index Plus (NPI+): a modern clinical decision making tool in breast cancer. *Br J Cancer* 2014; 110(7): 1688-1697.
92. Remacle A, McCarthy K, Noel A, Maguire T, McDermott E, O'Higgins N et al. High levels of TIMP-2 correlate with adverse prognosis in breast cancer. *Int J Cancer* 2000; 89(2): 118-121.
93. Ring BZ, Seitz RS, Beck R, Shasteen WJ, Tarr SM, Cheang MC et al. Novel prognostic immunohistochemical biomarker panel for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3039-3047.
94. Santarpia L, Iwamoto T, Di Leo A, Hayashi N, Bottai G, Stampfer M et al. DNA repair gene patterns as prognostic and predictive factors in molecular breast cancer subtypes. *Oncologist* 2013; 18(10): 1063-1073.

95. Schmidt M, Petry IB, Böhm D, Lebrecht A, Von Törne C, Gebhard S et al. Ep-CAM RNA expression predicts metastasis-free survival in three cohorts of untreated node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 125(3): 637-646.
96. Schveigert D, Cicenias S, Bruzas S, Samalavicius NE, Gudleviciene Z, Didziapetriene J. The value of MMP-9 for breast and non-small cell lung cancer patients' survival. *Adv Med Sci* 2013; 58(1): 73-82.
97. Servant N, Bollet MA, Halfwerk H, Bleakley K, Kreike B, Jacob L et al. Search for a gene expression signature of breast cancer local recurrence in young women. *Clin Cancer Res* 2012; 18(6): 1704-1715.
98. Siddiqui SF, Pawelek J, Handerson T, Lin CY, Dickson RB, Rimm DL et al. Coexpression of beta1,6-N-acetylglucosaminyltransferase V glycoprotein substrates defines aggressive breast cancers with poor outcome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(11 Pt 1): 2517-2523.
99. Simpson NE, Lambert WM, Watkins R, Giashuddin S, Huang SJ, Oxelmark E et al. High levels of Hsp90 cochaperone p23 promote tumor progression and poor prognosis in breast cancer by increasing lymph node metastases and drug resistance. *Cancer Res* 2010; 70(21): 8446-8456.
100. Stefansson OA, Moran S, Gomez A, Sayols S, Arribas-Jorba C, Sandoval J et al. A DNA methylation-based definition of biologically distinct breast cancersubtypes. *Mol Oncol* 2015; 9(3): 555-568.
101. Stephen J, Murray G, Cameron DA, Thomas J, Kunkler IH, Jack W et al. Time dependence of biomarkers: non-proportional effects of immunohistochemical panels predicting relapse risk in early breast cancer. *Br J Cancer* 2014; 111(12): 2242-2247.
102. Sternlicht MD, Dunning AM, Moore DH, Pharoah PD, Ginzinger DG, Chin K et al. Prognostic value of PAI1 in invasive breast cancer: evidence that tumor-specific factors are more important than genetic variation in regulating PAI1 expression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(11): 2107-2114.
103. Strand C, Ahlin C, Bendahl PO, Fjällskog ML, Hedenfalk I, Malmström P et al. Combination of the proliferation marker cyclin A, histological grade, and estrogen receptor status in a new variable with high prognostic impact in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 131(1): 33-40.
104. Symmans WF, Hatzis C, Sotiriou C, Andre F, Peintinger F, Regitnig P et al. Genomic index of sensitivity to endocrine therapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4111-4119.
105. Szasz AM, Li Q, Eklund AC, Sztupinszki Z, Rowan A, Tokes AM et al. The CIN4 chromosomal instability qPCR classifier defines tumor aneuploidy and stratifies outcome in grade 2 breast cancer. *PLoS One* 2013; 8(2): e56707.

106. Tang G, Cuzick J, Costantino JP, Dowsett M, Forbes JF, Crager M et al. Risk of recurrence and chemotherapy benefit for patients with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer: recurrence score alone and integrated with pathologic and clinical factors. *J Clin Oncol* 2011; 29(33): 4365-4372.
107. Tang G, Shak S, Paik S, Anderson SJ, Costantino JP, Geyer CE Jr et al. Comparison of the prognostic and predictive utilities of the 21-gene Recurrence Score assay and Adjuvant! for women with node-negative, ER-positive breast cancer: results from NSABP B-14 and NSABP B-20. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1): 133-142.
108. Teleki I, Szasz AM, Maros ME, Gyorffy B, Kulka J, Meggyeshazi N et al. Correlations of differentially expressed gap junction connexins Cx26, Cx30, Cx32, Cx43 and Cx46 with breast cancer progression and prognosis. *PLoS One* 2014; 9(11): e112541.
109. Tetu B, Brisson J, Wang CS, Lapointe H, Beaudry G, Blanchette C. Expression of cathepsin D, stromelysin-3, and urokinase by reactive stromal cells on breast carcinoma prognosis. *Cancer* 2001; 92(11): 2957-2964.
110. Toi M, Iwata H, Yamanaka T, Masuda N, Ohno S, Nakamura S et al. Clinical significance of the 21-gene signature (Oncotype DX) in hormone receptor-positive early stage primary breast cancer in the Japanese population. *Cancer* 2010; 116(13): 3112-3118.
111. Tokunaga E, Kimura Y, Oki E, Ueda N, Futatsugi M, Mashino K et al. Akt is frequently activated in HER2/neu-positive breast cancers and associated with poor prognosis among hormone-treated patients. *Int J Cancer* 2006; 118(2): 284-289.
112. Ullenhag GJ, Al-Attar A, Mukherjee A, Green AR, Ellis IO, Durrant LG. The TRAIL system is over-expressed in breast cancer and FLIP a marker of good prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015; 141(3): 505-514.
113. Umemura S, Shirane M, Takekoshi S, Kusakabe T, Itoh J, Egashira N et al. Overexpression of E2F-5 correlates with a pathological basal phenotype and a worse clinical outcome. *Br J Cancer* 2009; 100(5): 764-771.
114. Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347(25): 1999-2009.
115. Van den Broek AJ, Broeks A, Horlings HM, Canisius SV, Braaf LM, Langerod A et al. Association of the germline TP53 R72P and MDM2 SNP309 variants with breast cancer survival in specific breast tumor subgroups. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(2): 599-608.
116. Van den Eynden GG, Smid M, Van Laere SJ, Colpaert CG, Van der Auwera I, Bich TX et al. Gene expression profiles associated with the presence of a fibrotic focus and the growth pattern in lymph node-negative breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(10): 2944-2952.

117. Van der Hage JA, Van den Broek LJ, Legrand C, Clahsen PC, Bosch CJ, Robanus-Maandag EC et al. Overexpression of P70 S6 kinase protein is associated with increased risk of locoregional recurrence in node-negative premenopausal early breast cancer patients. *Br J Cancer* 2004; 90(8): 1543-1550.
118. Vegran F, Boidot R, Bonnetain F, Cadouot M, Chevrier S, Lizard-Nacol S. Apoptosis gene signature of Survivin and its splice variant expression in breast carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2011; 18(6): 783-792.
119. Vincent-Salomon A, Benhamo V, Gravier E, Rigail G, Gruel N, Robin S et al. Genomic instability: a stronger prognostic marker than proliferation for early stage luminal breast carcinomas. *PLoS One* 2013; 8(10): e76496.
120. Voduc D, Cheang M, Nielsen T. GATA-3 expression in breast cancer has a strong association with estrogen receptor but lacks independent prognostic value. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(2): 365-373.
121. Vuaroqueaux V, Urban P, Labuhn M, Delorenzi M, Wirapati P, Benz CC et al. Low E2F1 transcript levels are a strong determinant of favorable breast cancer outcome. *Breast Cancer Res* 2007; 9(3): R33.
122. Wang B, Li J, Sun M, Sun L, Zhang X. miRNA expression in breast cancer varies with lymph node metastasis and other clinicopathologic features. *IUBMB Life* 2014; 66(5): 371-377.
123. Wang C, Tran-Thanh D, Moreno JC, Cawthorn TR, Jacks LM, Wang DY et al. Expression of Abl interactor 1 and its prognostic significance in breast cancer: a tissue-array-based investigation. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129(2): 373-386.
124. Wang L, Song LY, Liu YJ. Relationship between uPA/PAI-1 and clinical pathology factors in breast cancer tissues [Chinesisch]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2009; 16(22): 1765-1769.
125. Webster LR, Lee SF, Ringland C, Morey AL, Hanby AM, Morgan G et al. Poor-prognosis estrogen receptor-positive breast cancer identified by histopathologic subclassification. *Clin Cancer Res* 2008; 14(20): 6625-6633.
126. Wittner BS, Sgroi DC, Ryan PD, Bruinsma TJ, Glas AM, Male A et al. Analysis of the MammaPrint breast cancer assay in a predominantly postmenopausal cohort. *Clin Cancer Res* 2008; 14(10): 2988-2993.
127. Xu LP, Sun Y, Li W, Mai L, Guo YJ, Fan QX. MYC and MXI1 protein expression: potential prognostic significance in women with breast cancer in China. *Oncol Res Treat* 2014; 37(3): 118-123.
128. Yagmurduur MC, Atac FB, Tutar NU, Verdi H, Isiklar I, Ozdemir BH et al. Prognostic value of the PAI-1 4G/5G polymorphism in invasive ductal carcinoma of the breast. *Int Surg* 2008; 93(3): 163-168.

129. Yang X, Vasudevan P, Parekh V, Penev A, Cunningham JM. Bridging cancer biology with the clinic: relative expression of a GRHL2-mediated gene-set pair predicts breast cancer metastasis. *PLoS One* 2013; 8(2): e56195.

130. Yasuoka H, Kodama R, Tsujimoto M, Yoshidome K, Akamatsu H, Nakahara M et al. Neuropilin-2 expression in breast cancer: correlation with lymph node metastasis, poor prognosis, and regulation of CXCR4 expression. *BMC Cancer* 2009; 9: 220.

131. Ye L, Bokobza S, Li J, Moazzam M, Chen J, Mansel RE et al. Bone morphogenetic protein-10 (BMP-10) inhibits aggressiveness of breast cancer cells and correlates with poor prognosis in breast cancer. *Cancer Sci* 2010; 101(10): 2137-2144.

132. Yeh YT, Hou MF, Chung YF, Chen YJ, Yang SF, Chen DC et al. Decreased expression of phosphorylated JNK in breast infiltrating ductal carcinoma is associated with a better overall survival. *Int J Cancer* 2006; 118(11): 2678-2684.

133. Yin ZQ, Liu JJ, Xu YC, Yu J, Ding GH, Yang F et al. A 41-gene signature derived from breast cancer stem cells as a predictor of survival. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33(1): 49.

134. Yuan Y, Failmezger H, Rueda OM, Ali HR, Graf S, Chin SF et al. Quantitative image analysis of cellular heterogeneity in breast tumors complements genomic profiling. *Sci Transl Med* 2012; 4(157): 157ra143.

135. Zemzoum I, Kates RE, Ross JS, Dettmar P, Dutta M, Henrichs C et al. Invasion factors uPA/PAI-1 and HER2 status provide independent and complementary information on patient outcome in node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(6): 1022-1028.

136. Zhang B, Cao X, Liu Y, Cao W, Zhang F, Zhang S et al. Tumor-derived matrix metalloproteinase-13 (MMP-13) correlates with poor prognoses of invasive breast cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 83.

137. Zhang Y, Martens JW, Yu JX, Jiang J, Sieuwerts AM, Smid M et al. Copy number alterations that predict metastatic capability of human breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69(9): 3795-3801.

138. Zhao X, Rodland EA, Sorlie T, Naume B, Langerod A, Frigessi A et al. Combining gene signatures improves prediction of breast cancer survival. *PLoS One* 2011; 6(3): e17845.

Nicht E2 (Index-Biomarker)

1. Ferrero-Pous M, Hacene K, Bouchet C, Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Spyrtatos F. Relationship between c-erbB-2 and other tumor characteristics in breast cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2000; 6(12): 4745-4754.

2. Green AR, Powe DG, Rakha EA, Soria D, Lemetre C, Nolan CC et al. Identification of key clinical phenotypes of breast cancer using a reduced panel of protein biomarkers. *Br J Cancer* 2013; 109(7): 1886-1894.

3. Irigoyen MA, Garcia FV, Iturriagagoitia AC, Beroiz BI, Martinez MS, Grima FG. Molecular subtypes of breast cancer: prognostic implications and clinical and immunohistochemical characteristics [Spanisch]. *An Sist Sanit Navar* 2011; 34(2): 219-233.
4. Krijgsman O, Roepman P, Zwart W, Carroll JS, Tian S, De Snoo FA et al. A diagnostic gene profile for molecular subtyping of breast cancer associated with treatment response. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133(1): 37-47.
5. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet* 2012; 379(9814): 432-444.
6. Tramm T, Kyndi M, Myhre S, Nord S, Alsner J, Sørensen FB et al. Relationship between the prognostic and predictive value of the intrinsic subtypes and a validated gene profile predictive of loco-regional control and benefit from post-mastectomy radiotherapy in patients with high-risk breast cancer. *Acta Oncol* 2014; 53(10): 1337-1346.
7. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol* 2010; 28(10): 1684-1691.
8. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder BE, Jerevall PL, Jankowitz RC, Fornander T et al. Breast cancer index identifies early-stage estrogen receptor-positive breast cancer patients at risk for early- and late-distant recurrence. *Clin Cancer Res* 2013; 19(15): 4196-4205.

Nicht E3 (Zielgröße)

1. Fu W, Loboocki CA, Silberberg BK, Chelladurai M, Young SC. Molecular markers in Paget disease of the breast. *J Surg Oncol* 2001; 77(3): 171-178.
2. Janssen EA, Slewa A, Gudlaugsson E, Jonsdottir K, Skaland I, Soiland H et al. Biologic profiling of lymph node negative breast cancers by means of microRNA expression. *Mod Pathol* 2010; 23(12): 1567-1576.
3. Kantelhardt EJ, Vetter M, Schmidt M, Veyret C, Augustin D, Hanf V et al. Prospective evaluation of prognostic factors uPA/PAI-1 in node-negative breast cancer: phase III NNBC3-Europe trial (AGO, GBG, EORTC-PBG) comparing 6xFEC versus 3xFEC/3xDocetaxel. *BMC Cancer* 2011; 11: 140.
4. Kurshumliu F, Gashi-Luci L, Kadare S, Alimehmeti M, Gozalan U. Classification of patients with breast cancer according to Nottingham Prognostic Index highlights significant differences in immunohistochemical marker expression. *World J Surg Oncol* 2014; 12(1).
5. Kurzik-Dumke U, Hörner M, Nicotra MR, Koslowski M, Natali PG. In vivo evidence of htd suppressive activity on ErbB-2 in breast cancers over expressing the receptor. *J Transl Med* 2010; 8: 58.
6. Lopez C, Callau C, Bosch R, Korzynska A, Jaen J, Garcia-Rojo M et al. Development of automated quantification methodologies of immunohistochemical markers to determine patterns of immune response in breast cancer: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2014; 4(8): e005643.

7. Milyavsky M, Tabach Y, Shats I, Erez N, Cohen Y, Tang X et al. Transcriptional programs following genetic alterations in p53, INK4A, and H-Ras genes along defined stages of malignant transformation. *Cancer Res* 2005; 65(11): 4530-4543.

8. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Veer LVL, Rubio IT et al. The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase. *Eur J Cancer* 2011; 47(18): 2742-2749.

Nicht E4 (Studententyp)

1. Assessing the risk of breast cancer recurrence in node-positive patients with Oncotype DX and Adjuvant! Community *Oncol* 2008; 5(9): 485-487.

2. Abdel-Fatah TM, Perry C, Arora A, Thompson N, Doherty R, Moseley PM et al. Is there a role for base excision repair in estrogen/estrogen receptor-driven breast cancers? *Antioxid Redox Signal* 2014; 21(16): 2262-2268.

3. Abdel-Fatah TM, Russell R, Albarakati N, Maloney DJ, Dorjsuren D, Rueda OM et al. Genomic and protein expression analysis reveals flap endonuclease 1 (FEN1) as a key biomarker in breast and ovarian cancer. *Mol Oncol* 2014; 8(7): 1326-1338.

4. Abu-Khalf M, Pusztai L. Influence of genomics on adjuvant treatments for pre-invasive and invasive breast cancer. *Breast* 2013; 22(Suppl 2): S83-S87.

5. Acs G, Kiluk J, Loftus L, Laronga C. Comparison of Oncotype DX and Mammostrat risk estimations and correlations with histologic tumor features in low-grade, estrogen receptor-positive invasive breast carcinomas. *Mod Pathol* 2013; 26(11): 1451-1460.

6. Afentakis M, Dowsett M, Sestak I, Salter J, Howell T, Buzdar A et al. Immunohistochemical BAG1 expression improves the estimation of residual risk by IHC4 in postmenopausal patients treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(2): 253-262.

7. Ahn SG, Lee HM, Lee HW, Lee SA, Lee SR, Leem SH et al. Prognostic discrimination using a 70-gene signature among patients with estrogen receptor-positive breast cancer and an intermediate 21-gene recurrence score. *Int J Mol Sci* 2013; 14(12): 23685-23699.

8. Akashi-Tanaka S, Shimizu C, Ando M, Shibata T, Katsumata N, Kouno T et al. 21-Gene expression profile assay on core needle biopsies predicts responses to neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer patients. *Breast* 2009; 18(3): 171-174.

9. Al-azawi D, Leong S, Wong L, Kay E, Hill AD, Young L. HER-2 positive and p53 negative breast cancers are associated with poor prognosis. *Cancer Invest* 2011; 29(5): 365-369.

10. Albain KS, Paik S, Van't Veer L. Prediction of adjuvant chemotherapy benefit in endocrine responsive, early breast cancer using multigene assays. *Breast* 2009; 18(Suppl 3): S141-S145.

11. Albergaria A, Paredes J, Sousa B, Milanezi F, Carneiro V, Bastos J et al. Expression of FOXA1 and GATA-3 in breast cancer: the prognostic significance in hormone receptor-negative tumours. *Breast Cancer Res* 2009; 11(3): R40.
12. Ali HR, Dawson SJ, Blows FM, Provenzano E, Pharoah PD, Caldas C. Cancer stem cell markers in breast cancer: pathological, clinical and prognostic significance. *Breast Cancer Res* 2011; 13(6): R118.
13. Andre F, Hatzis C, Anderson K, Sotiriou C, Mazouni C, Mejia J et al. Microtubule-associated protein-tau is a bifunctional predictor of endocrine sensitivity and chemotherapy resistance in estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(7): 2061-2067.
14. Andres SA, Brock GN, Wittliff JL. Interrogating differences in expression of targeted gene sets to predict breast cancer outcome. *BMC Cancer* 2013; 13: 326.
15. Andres SA, Edwards AB, Wittliff JL. Expression of urokinase-type plasminogen activator (uPA), its receptor (uPAR), and inhibitor (PAI-1) in human breast carcinomas and their clinical relevance. *J Clin Lab Anal* 2012; 26(2): 93-103.
16. Aritake N, Tamaki Y, Masuda N, Nakano Y, Monden T, Noguchi S et al. High expression of two genes selected by iAFLP: a new prognostic factor of estrogen receptor-positive breast cancer. *Oncol Rep* 2004; 12(2): 381-387.
17. Arora A, Abdel-Fatah TM, Agarwal D, Doherty R, Moseley PM, Aleskandarany MA et al. Transcriptomic and protein expression analysis reveals clinicopathological significance of Bloom's syndrome helicase (BLM) in breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2015; 14(4): 1057-1065.
18. Bai J, Yong HM, Chen FF, Song WB, Li C, Liu H et al. RUNX3 is a prognostic marker and potential therapeutic target in human breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139(11): 1813-1823.
19. Baker EA, Stephenson TJ, Reed MWR, Brown NJ. Expression of proteinases and inhibitors in human breast cancer progression and survival. *Mol Pathol* 2002; 55(5): 300-304.
20. Barraclough DL, Sewart S, Rudland PS, Shoker BS, Sibson DR, Barraclough R et al. Microarray analysis of suppression subtracted hybridisation libraries identifies genes associated with breast cancer progression. *Cell Oncol* 2010; 32(1-2): 87-99.
21. Bartlett JM, Bloom KJ, Piper T, Lawton TJ, Van de Velde CJ, Ross DT et al. Mammostrat as an immunohistochemical multigene assay for prediction of early relapse risk in the tamoxifen versus exemestane adjuvant multicenter trial pathology study. *J Clin Oncol* 2012; 30(36): 4477-4484.
22. Beck AH, Espinosa I, Gilks CB, Van de Rijn M, West RB. The fibromatosis signature defines a robust stromal response in breast carcinoma. *Lab Invest* 2008; 88(6): 591-601.

23. Beelen K, Opdam M, Severson TM, Koornstra RH, Vincent AD, Wesseling J et al. Phosphorylated p-70S6K predicts tamoxifen resistance in postmenopausal breast cancer patients randomized between adjuvant tamoxifen versus no systemic treatment. *Breast Cancer Res* 2014; 16(1): R6.
24. Behjati F, Atri M, Najmabadi H, Nouri K, Zamani M, Mehdipour P. Prognostic value of chromosome 1 and 8 copy number in invasive ductal breast carcinoma among Iranian women: an interphase FISH analysis. *Pathol Oncol Res* 2005; 11(3): 157-163.
25. Belloq JP, Luporsi E, Barriere J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller AG et al. uPA/PAI-1, Oncotype DX, MammaPrint: prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management [Französisch]. *Ann Pathol* 2014; 34(5): 349-351.
26. Bergamaschi A, Christensen BL, Katzenellenbogen BS. Reversal of endocrine resistance in breast cancer: interrelationships among 14-3-3, FOXM1, and a gene signature associated with mitosis. *Breast Cancer Res* 2011; 13(3): R70.
27. Bergamaschi A, Madak-Erdogan Z, Kim YJ, Choi YL, Lu H, Katzenellenbogen BS. The forkhead transcription factor FOXM1 promotes endocrine resistance and invasiveness in estrogen receptor-positive breast cancer by expansion of stem-like cancer cells. *Breast Cancer Res* 2014; 16(5): 436.
28. Bhatavdekar JM, Patel DD, Shah NG, Vora HH, Suthar TP, Chikhlikar PR et al. Prognostic significance of immunohistochemically localized biomarkers in stage II and stage III breast cancer: a multivariate analysis. *Ann Surg Oncol* 2000; 7(4): 305-311.
29. Bianchini G, Pusztai L, Karn T, Iwamoto T, Rody A, Kelly C et al. Proliferation and estrogen signaling can distinguish patients at risk for early versus late relapse among estrogen receptor positive breast cancers. *Breast Cancer Res* 2013; 15(5): R86.
30. Bieche I, Tozlu S, Girault I, Lidereau R. Identification of a three-gene expression signature of poor-prognosis breast carcinoma. *Mol Cancer* 2004; 3(1): 37.
31. Bleckmann A, Leha A, Artmann S, Menck K, Salinas-Riester G, Binder C et al. Integrated miRNA and mRNA profiling of tumor-educated macrophages identifies prognostic subgroups in estrogen receptor-positive breast cancer. *Mol Oncol* 2015; 9(1): 155-166.
32. Bonuccelli G, Castello-Cros R, Capozza F, Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Tsigos A et al. The milk protein alpha-casein functions as a tumor suppressor via activation of STAT1 signaling, effectively preventing breast cancer tumor growth and metastasis. *Cell Cycle* 2012; 11(21): 3972-3982.
33. Bozhanov SS, Angelova SG, Krasteva ME, Markov TL, Christova SL, Gavrillov IG et al. Alterations in p53, BRCA1, ATM, PIK3CA, and HER2 genes and their effect in modifying clinicopathological characteristics and overall survival of Bulgarian patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(11): 1657-1669.

34. Buffa FM, Camps C, Winchester L, Snell CE, Gee HE, Sheldon H et al. MicroRNA-associated progression pathways and potential therapeutic targets identified by integrated mRNA and microRNA expression profiling in breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71(17): 5635-5645.
35. Calabro A, Beissbarth T, Kuner R, Stojanov M, Benner A, Asslaber M et al. Effects of infiltrating lymphocytes and estrogen receptor on gene expression and prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(1): 69-77.
36. Cao H, Yang ZX, Jiang GQ. Expression and clinical significance of activating transcription factor 3 in human breast cancer. *Iran J Basic Med Sci* 2013; 16(11): 1151-1154.
37. Carvalho ST, Stiepcich MM, Fregnani JH, Nonogaki S, Rocha R, Soares FA. Evaluation of prognostic factors in stage IIA breast tumors and their correlation with mortality risk. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(4): 607-612.
38. Castagnetta LA, Granata OM, Traina A, Ravazzolo B, Amoroso M, Miele M et al. Tissue content of hydroxyestrogens in relation to survival of breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2002; 8(10): 3146-3155.
39. Cava C, Bertoli G, Ripamonti M, Mauri G, Zoppis I, Della Rosa PA et al. Integration of mRNA expression profile, copy number alterations, and microRNA expression levels in breast cancer to improve grade definition. *PLoS One* 2014; 9(5): e97681.
40. Chai JC, Park S, Seo H, Cho SY, Lee YS. Identification of cancer-specific biomarkers by using microarray gene expression profiling. *Biochip J* 2013; 7(1): 57-62.
41. Chanrion M, Negre V, Fontaine H, Salvetat N, Bibeau F, Mac Grogan G et al. A gene expression signature that can predict the recurrence of tamoxifen-treated primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(6): 1744-1752.
42. Chen JQ, Bao Y, Lee J, Murray JL, Litton JK, Xiao L et al. Prognostic value of the trichorhinophalangeal syndrome-1 (TRPS-1), a GATA family transcription factor, in early-stage breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(10): 2534-2542.
43. Chen JQ, Litton J, Xiao L, Zhang HZ, Warneke CL, Wu Y et al. Quantitative immunohistochemical analysis and prognostic significance of TRPS-1, a new GATA transcription factor family member, in breast cancer. *Horm Cancer* 2010; 1(1): 21-33.
44. Cheng CW, Wang HW, Chang CW, Chu HW, Chen CY, Yu JC et al. MicroRNA-30a inhibits cell migration and invasion by downregulating vimentin expression and is a potential prognostic marker in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(3): 1081-1093.
45. Cheng SH, Horng CF, West M, Huang E, Pittman J, Tsou MH et al. Genomic prediction of locoregional recurrence after mastectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(28): 4594-4602.
46. Cheng WY, Ou Yang TH, Anastassiou D. Development of a prognostic model for breast cancersurvival in an open challenge environment. *Sci Transl Med* 2013; 5(181): 181ra150.

47. Cho EY, Choi YL, Han JJ, Kim KM, Oh YL. Expression and amplification of Her2, EGFR and cyclin D1 in breast cancer: immunohistochemistry and chromogenic in situ hybridization. *Pathol Int* 2008; 58(1): 17-25.
48. Chooniedass-Kothari S, Hamedani MK, Troup S, Hube F, Leygue E. The steroid receptor RNA activator protein is expressed in breast tumor tissues. *Int J Cancer* 2006; 118(4): 1054-1059.
49. Chung C, Christianson M. Predictive and prognostic biomarkers with therapeutic targets in breast, colorectal, and non-small cell lung cancers: a systemic review of current development, evidence, and recommendation. *J Oncol Pharm Pract* 2014; 20(1): 11-28.
50. Cornejo KM, Kandil D, Khan A, Cosar EF. Theranostic and molecular classification of breast cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138(1): 44-56.
51. Coutant C, Rouzier R, Qi Y, Lehmann-Che J, Bianchini G, Iwamoto T et al. Distinct p53 gene signatures are needed to predict prognosis and response to chemotherapy in ER-positive and ER-negative breast cancers. *Clin Cancer Res* 2011; 17(8): 2591-2601.
52. Creighton CJ, Casa A, Lazard Z, Huang S, Tsimelzon A, Hilsenbeck SG et al. Insulin-like growth factor-I activates gene transcription programs strongly associated with poor breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2008; 26(25): 4078-4085.
53. Cufer T, Borstnar S, Vrhovec I. Prognostic and predictive value of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitors PAI-1 and PAI-2 in operable breast cancer. *Int J Biol Markers* 2003; 18(2): 106-115.
54. Cufer T, Vrhovec I, Borstnar S. Prognostic significance of plasminogen activator inhibitor-1 in breast cancer, with special emphasis on locoregional recurrence-free survival. *Int J Biol Markers* 2002; 17(1): 33-41.
55. Curtis C, Shah SP, Chin SF, Turashvili G, Rueda OM, Dunning MJ et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; 486(7403): 346-352.
56. Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, Wale C, Salter J, Quinn E et al. Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(32): 4273-4278.
57. Dahl E, Kristiansen G, Gottlob K, Klamann I, Ebner E, Hinzmann B et al. Molecular profiling of laser-microdissected matched tumor and normal breast tissue identifies karyopherin alpha2 as a potential novel prognostic marker in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(13): 3950-3960.
58. Dales JP, Beaufils N, Silvy M, Picard C, Pauly V, Pradel V et al. Hypoxia inducible factor 1alpha gene (HIF-1alpha) splice variants: potential prognostic biomarkers in breast cancer. *BMC Med* 2010; 8: 44.

59. Dales JP, Garcia S, Bonnier P, Duffaud F, Andrac-Meyer L, Ramuz O et al. CD105 expression is a marker of high metastatic risk and poor outcome in breast carcinomas: correlations between immunohistochemical analysis and long-term follow-up in a series of 929 patients. *Am J Clin Pathol* 2003; 119(3): 374-380.
60. Dales JP, Garcia S, Bonnier P, Duffaud F, Meunier-Carpentier S, Andrac-Meyer L et al. Tie2/Tek expression in breast carcinoma: correlations of immunohistochemical assays and long-term follow-up in a series of 909 patients. *Int J Oncol* 2003; 22(2): 391-397.
61. Damasco C, Lembo A, Somma MP, Gatti M, Di Cunto F, Provero P. A signature inferred from *Drosophila* mitotic genes predicts survival of breast cancer patients. *PLoS One* 2011; 6(2): e14737.
62. De Witte JH, Foekens JA, Brunner N, Heuvel JJ, Van Tienoven T, Look MP et al. Prognostic impact of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) in cytosols and pellet extracts derived from primary breast tumours. *Br J Cancer* 2001; 85(1): 85-92.
63. DeGrendele H. Gene expression patterns in breast cancer may identify specific tumor phenotypes and predict disease outcome. *Clin Breast Cancer* 2002; 3(4): 240-242.
64. Dellapasqua S, Bagnardi V, Regan MM, Rotmensz N, Mastropasqua MG, Viale G et al. A risk score based on histopathological features predicts higher risk of distant recurrence in premenopausal patients with lymph node-negative endocrine-responsive breast cancer. *Breast* 2012; 21(5): 621-628.
65. Descotes F, Riche B, Saez S, De Laroche G, Datchary J, Roy P et al. Plasminogen activator inhibitor type 1 is the most significant of the usual tissue prognostic factors in node-negative breast ductal adenocarcinoma independent of urokinase-type plasminogen activator. *Clin Breast Cancer* 2008; 8(2): 168-177.
66. Desruisseau S, Palmari J, Giusti C, Romain S, Martin PM, Berthois Y. Clinical relevance of amphiregulin and VEGF in primary breast cancers. *Int J Cancer* 2004; 111(5): 733-740.
67. Desruisseau S, Palmari J, Giusti C, Romain S, Martin PM, Berthois Y. Determination of TGFbeta1 protein level in human primary breast cancers and its relationship with survival. *Br J Cancer* 2006; 94(2): 239-246.
68. Dong H, Lin YP, Ying XX, He PQ. The expressions of uPA and PAI-1 in patients with breast cancer and their clinical significance [Chinesisch]. *Tumor* 2013; 33(4): 361-367.
69. Dorssers LC, Grebenchtchikov N, Brinkman A, Look MP, Van Broekhoven SP, De Jong D et al. The prognostic value of BCAR1 in patients with primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 1): 6194-6202.
70. Dos Anjos Pultz B, Da Luz FA, De Faria PR, Oliveira AP, De Araujo RA, Silva MJ. Far beyond the usual biomarkers in breast cancer: a review. *J Cancer* 2014; 5(7): 559-571.

71. Dos Santos PB, Zanetti JS, Ribeiro-Silva A, Beltrao EI. Beta 1 integrin predicts survival in breast cancer: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Diagn Pathol* 2012; 7: 104.
72. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J et al. Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene recurrence score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2010; 28(11): 1829-1834.
73. Dowsett M, Salter J, Zabaglo L, Mallon E, Howell A, Buzdar AU et al. Predictive algorithms for adjuvant therapy: TransATAC. *Steroids* 2011; 76(8): 777-780.
74. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Dunbier AK, Cowens JW et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(22): 2783-2790.
75. Dublin E, Hanby A, Patel NK, Liebman R, Barnes D. Immunohistochemical expression of uPA, uPAR, and PAI-1 in breast carcinoma: fibroblastic expression has strong associations with tumor pathology. *Am J Pathol* 2000; 157(4): 1219-1227.
76. Dubsy P, Brase JC, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. The EndoPredict score provides prognostic information on late distant metastases in ER+/HER2- breast cancer patients. *Br J Cancer* 2013; 109(12): 2959-2964.
77. Dubsy P, Filipits M, Jakesz R, Rudas M, Singer CF, Greil R et al. EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 24(3): 640-647.
78. Epping MT, Hart AA, Glas AM, Krijgsman O, Bernards R. PRAME expression and clinical outcome of breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99(3): 398-403.
79. Ertel A, Dean JL, Rui H, Liu C, Witkiewicz AK, Knudsen KE et al. RB-pathway disruption in breast cancer: differential association with disease subtypes, disease-specific prognosis and therapeutic response. *Cell Cycle* 2010; 9(20): 4153-4163.
80. Espinosa E, Vara JA, Redondo A, Sanchez JJ, Hardisson D, Zamora P et al. Breast cancer prognosis determined by gene expression profiling: a quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction study. *J Clin Oncol* 2005; 23(29): 7278-7285.
81. Fan C, Prat A, Parker JS, Liu Y, Carey LA, Troester MA et al. Building prognostic models for breast cancer patients using clinical variables and hundreds of gene expression signatures. *BMC Med Genomics* 2011; 4: 3.
82. Feng Y, Sun B, Li X, Zhang L, Niu Y, Xiao C et al. Differentially expressed genes between primary cancer and paired lymph node metastases predict clinical outcome of node-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103(3): 319-329.

83. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsky P, Fitzal F, Singer CF et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res* 2011; 17(18): 6012-6020.
84. Finetti P, Guille A, Adelaide J, Birnbaum D, Chaffanet M, Bertucci F. ESPL1 is a candidate oncogene of luminal B breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 147(1): 51-59.
85. Fleischer T, Frigessi A, Johnson KC, Edvardsen H, Touleimat N, Klajic J et al. Genome-wide DNA methylation profiles in progression to in situ and invasive carcinoma of the breast with impact on gene transcription and prognosis. *Genome Biol* 2014; 15(8): 435.
86. Foekens JA, Atkins D, Zhang Y, Sweep FC, Harbeck N, Paradiso A et al. Multicenter validation of a gene expression-based prognostic signature in lymph node-negative primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(11): 1665-1671.
87. Forse CL, Yilmaz YE, Pinnaduwa D, O'Malley FP, Mulligan AM, Bull SB et al. Elevated expression of podocalyxin is associated with lymphatic invasion, basal-like phenotype, and clinical outcome in axillary lymph node-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(3): 709-719.
88. Fox SB, Taylor M, Grondahl-Hansen J, Kakolyris S, Gatter KC, Harris AL. Plasminogen activator inhibitor-1 as a measure of vascular remodelling in breast cancer. *J Pathol* 2001; 195(2): 236-243.
89. Frings O, Augsten M, Tobin NP, Carlson J, Paulsson J, Pena C et al. Prognostic significance in breast cancer of a gene signature capturing stromal PDGF signaling. *Am J Pathol* 2013; 182(6): 2037-2047.
90. Gabriel B, Fischer DC, Orłowska-Volk M, Zur Hausen A, Schüle R, Müller JM et al. Expression of the transcriptional coregulator FHL2 in human breast cancer: a clinicopathologic study. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13(1): 69-75.
91. Garimella V, Hussain T, Agarwal V, Radhakrishna S, Fox JN, Kneeshaw PJ et al. Clinical response to primary letrozole therapy in elderly patients with early breast cancer: possible role for p53 as a biomarker. *Int J Surg* 2014; 12(8): 821-826.
92. Geffen DB, Amir N, Sion-Vardy N, Ariad S, Kachko L, Bayme M et al. Stage I breast cancer in a regional oncology practice in Israel 2002-2006: clinicopathologic features, risk estimation and planned therapy of 328 consecutive patients. *Breast* 2009; 18(5): 316-321.
93. Gelsi-Boyer V, Orsetti B, Cervera N, Finetti P, Sircoulomb F, Rouge C et al. Comprehensive profiling of 8p11-12 amplification in breast cancer. *Mol Cancer Res* 2005; 3(12): 655-667.
94. Germain DR, Graham K, Glubrecht DD, Hugh JC, Mackey JR, Godbout R. DEAD box 1: a novel and independent prognostic marker for early recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(1): 53-63.

95. Gerson Cwilich R, Alban de la Torre LF, Villalobos Prieto A, Serrano Olvera JA. Clinicopathological features, prognosis and influence in the adjuvant treatment of the risk recurrence groups determined by the 21 gene expression profile, Oncotype Dx, in early breast cancer [Spanisch]. *Gac Med Mex* 2012; 148(2): 117-124.
96. Giannopoulou I, Mylona E, Kapranou A, Mavrommatis J, Markaki S, Zoumbouli C et al. The prognostic value of the topographic distribution of uPAR expression in invasive breast carcinomas. *Cancer Lett* 2007; 246(1-2): 262-267.
97. Ginestier C, Cervera N, Finetti P, Esteyries S, Esterni B, Adelaide J et al. Prognosis and gene expression profiling of 20q13-amplified breast cancers. *Clin Cancer Res* 2006; 12(15): 4533-4544.
98. Glinsky GV, Higashiyama T, Glinskii AB. Classification of human breast cancer using gene expression profiling as a component of the survival predictor algorithm. *Clin Cancer Res* 2004; 10(7): 2272-2283.
99. Gluz O, Hofmann D, Würstlein R, Liedtke C, Nitz U, Harbeck N. Genomic profiling in luminal breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2013; 8(6): 414-422.
100. Glynn SA, Boersma BJ, Dorsey TH, Yi M, Yfantis HG, Ridnour LA et al. Increased NOS2 predicts poor survival in estrogen receptor-negative breast cancer patients. *J Clin Invest* 2010; 120(11): 3843-3854.
101. Goetz MP, Suman VJ, Ingle JN, Nibbe AM, Visscher DW, Reynolds CA et al. A two-gene expression ratio of homeobox 13 and interleukin-17B receptor for prediction of recurrence and survival in women receiving adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 2006; 12(7 Pt 1): 2080-2087.
102. Gong SJ, Rha SY, Chung HC, Yoo NC, Roh JK, Yang WI et al. Tissue urokinase-type plasminogen activator receptor levels in breast cancer. *Int J Mol Med* 2000; 6(3): 301-305.
103. Gu Y, Li P, Peng F, Zhang M, Zhang Y, Liang H et al. Autophagy-related prognostic signature for breast cancer. *Mol Carcinog* 25.01.2015 [Epub ahead of print].
104. Guler G, Uner A, Guler N, Han SY, Iliopoulos D, Hauck WW et al. The fragile genes FHIT and WWOX are inactivated coordinately in invasive breast carcinoma. *Cancer* 2004; 100(8): 1605-1614.
105. Gurbuz I, Ferralli J, Roloff T, Chiquet-Ehrismann R, Asparuhova MB. SAP domain-dependent Mkl1 signaling stimulates proliferation and cell migration by induction of a distinct gene set indicative of poor prognosis in breast cancer patients. *Mol Cancer* 2014; 13: 22.
106. Hallett RM, Hassell JA. E2F1 and KIAA0191 expression predicts breast cancer patient survival. *BMC Res Notes* 2011; 4: 95.
107. Han S, Park K, Kim HY, Lee MS, Kim HJ, Kim YD et al. Clinical implication of altered expression of Mad1 protein in human breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88(7): 1623-1632.

108. Han YC, Zeng XX, Wang R, Zhao Y, Li BL, Song M. Correlation of p38 mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway to uPA expression in breast cancer [Chinesisch]. *Ai Zheng* 2007; 26(1): 48-53.
109. Hanrahan EO, Valero V, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage 1; T1a,bN0M0): a review of the literature. *J Clin Oncol* 2006; 24(13): 2113-2122.
110. Harbeck N, Kates R, Ulm K, Graeff H, Schmitt M. Neural network analysis of follow-up data in primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 2000; 15(1): 116-122.
111. Harbeck N, Schmitt M, Vetter M, Krol J, Paepke D, Uhlig M et al. Prospective biomarker trials chemo N0 and NNBC-3 Europe validate the clinical utility of invasion markers uPA and PAI-1 in node-negative breast cancer. *Breast Care (Basel)* 2008; 3(Suppl 2): 11-15.
112. Haricharan S, Bainbridge MN, Scheet P, Brown PH. Somatic mutation load of estrogen receptor-positive breast tumors predicts overall survival: an analysis of genome sequence data. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146(1): 211-220.
113. Hautala LC, Greco D, Koistinen R, Heikkinen T, Heikkila P, Aittomaki K et al. Glycodelin expression associates with differential tumour phenotype and outcome in sporadic and familial non-BRCA1/2 breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128(1): 85-95.
114. Hayashi N, Manyam GC, Gonzalez-Angulo AM, Niikura N, Yamauchi H, Nakamura S et al. Reverse-phase protein array for prediction of patients at low risk of developing bone metastasis from breast cancer. *Oncologist* 2014; 19(9): 909-914.
115. Hein S, Müller V, Köhler N, Wikman H, Krenkel S, Streichert T et al. Biologic role of activated leukocyte cell adhesion molecule overexpression in breast cancer cell lines and clinical tumor tissue. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129(2): 347-360.
116. Helms MW, Kemming D, Pospisil H, Vogt U, Buerger H, Korsching E et al. Squalene epoxidase, located on chromosome 8q24.1, is upregulated in 8q+ breast cancer and indicates poor clinical outcome in stage I and II disease. *Br J Cancer* 2008; 99(5): 774-780.
117. Hillner BE. A gene expression profile independently predicted disease outcome in young women with breast cancer. *ACP J Club* 2003; 138(3): 82.
118. Hlupic L, Jakic-Razumovic J, Bozиков J, Coric M, Belev B, Vrbanec D. Prognostic value of different factors in breast carcinoma. *Tumori* 2004; 90(1): 112-119.
119. Hua S, Kallen CB, Dhar R, Baquero MT, Mason CE, Russell BA et al. Genomic analysis of estrogen cascade reveals histone variant H2A.Z associated with breast cancer progression. *Mol Syst Biol* 2008; 4(1): 188.

120. Huang CC, Tu SH, Huang CS, Lien HH, Lai LC, Chuang EY. Multiclass prediction with partial least square regression for gene expression data: applications in breast cancer intrinsic taxonomy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 248648.
121. Huang CC, Tu SH, Lien HH, Jeng JY, Huang CS, Huang CJ et al. Concurrent gene signatures for han chinese breast cancers. *PLoS One* 2013; 8(10): e76421.
122. Huang CC, Tu SH, Lien HH, Jeng JY, Liu JS, Huang CS et al. Prediction consistency and clinical presentations of breast cancer molecular subtypes for Han Chinese population. *J Transl Med* 2012; 10(Suppl 1): S10.
123. Ijichi N, Shigekawa T, Ikeda K, Horie-Inoue K, Shimizu C, Saji S et al. Association of double-positive FOXA1 and FOXP1 immunoreactivities with favorable prognosis of tamoxifen-treated breast cancer patients. *Horm Cancer* 2012; 3(4): 147-159.
124. Issa AM, Chaudhari VS, Marchant GE. The value of multigene predictors of clinical outcome in breast cancer: an analysis of the evidence. *Expert Rev Mol Diagn* 2015; 15(2): 277-286.
125. Jacquemier J, Bertucci F, Finetti P, Esterni B, Charafe-Jauffret E, Thibault ML et al. High expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in the tumour is associated with medullary features and favourable outcome in basal-like breast carcinoma. *Int J Cancer* 2012; 130(1): 96-104.
126. Jacquemier J, Charafe-Jauffret E, Monville F, Esterni B, Extra JM, Houvenaeghel G et al. Association of GATA3, P53, Ki67 status and vascular peritumoral invasion are strongly prognostic in luminal breast cancer. *Breast Cancer Res* 2009; 11(2): R23.
127. Jacquemier J, Ginestier C, Rougemont J, Bardou VJ, Charafe-Jauffret E, Geneix J et al. Protein expression profiling identifies subclasses of breast cancer and predicts prognosis. *Cancer Res* 2005; 65(3): 767-779.
128. Jalava P, Kuopio T, Juntti-Patinen L, Kotkansalo T, Kronqvist P, Collan Y. Ki67 immunohistochemistry: a valuable marker in prognostication but with a risk of misclassification; proliferation subgroups formed based on Ki67 immunoreactivity and standardized mitotic index. *Histopathology* 2006; 48(6): 674-682.
129. Jamshidi M, Bartkova J, Greco D, Tommiska J, Fagerholm R, Aittomaki K et al. NQO1 expression correlates inversely with NFkappaB activation in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(3): 955-968.
130. Jansen MP, Knijnenburg T, Reijm EA, Simon I, Kerkhoven R, Droog M et al. Hallmarks of aromatase inhibitor drug resistance revealed by epigenetic profiling in breast cancer. *Cancer Res* 2013; 73(22): 6632-6641.
131. Jerevall PL, Ma XJ, Li H, Salunga R, Kesty NC, Erlander MG et al. Prognostic utility of HOXB13:IL17BR and molecular grade index in early-stage breast cancer patients from the Stockholm trial. *Br J Cancer* 2011; 104(11): 1762-1769.

132. Jonsson G, Staaf J, Vallon-Christersson J, Ringner M, Holm K, Hegardt C et al. Genomic subtypes of breast cancer identified by array-comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics. *Breast Cancer Res* 2010; 12(3): R42.
133. Joshi H, Bhanot G, Borresen-Dale AL, Kristensen V. Potential tumorigenic programs associated with TP53 mutation status reveal role of VEGF pathway. *Br J Cancer* 2012; 107(10): 1722-1728.
134. Jung SY, Han W, Lee JW, Ko E, Kim E, Yu JH et al. Ki-67 expression gives additional prognostic information on St. Gallen 2007 and Adjuvant! Online risk categories in early breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(5): 1112-1121.
135. Kao KJ, Chang KM, Hsu HC, Huang AT. Correlation of microarray-based breast cancer molecular subtypes and clinical outcomes: implications for treatment optimization. *BMC Cancer* 2011; 11: 143.
136. Karlsson E, Delle U, Danielsson A, Olsson B, Abel F, Karlsson P et al. Gene expression variation to predict 10-year survival in lymph-node-negative breast cancer. *BMC Cancer* 2008; 8: 254.
137. Karn T, Ruckhäberle E, Hanker L, Müller V, Schmidt M, Solbach C et al. Gene expression profiling of luminal B breast cancers reveals NHERF1 as a new marker of endocrine resistance. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(2): 409-420.
138. Kerr DA 2nd, Wittliff JL. A five-gene model predicts clinical outcome in ER+/PR+, early-stage breast cancers treated with adjuvant tamoxifen. *Horm Cancer* 2011; 2(5): 261-271.
139. Kim C, Tang G, Pogue-Geile KL, Costantino JP, Baehner FL, Baker J et al. Estrogen receptor (ESR1) mRNA expression and benefit from tamoxifen in the treatment and prevention of estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(31): 4160-4167.
140. Kim HS. Leptin and leptin receptor expression in breast cancer. *Cancer Res Treat* 2009; 41(3): 155-163.
141. Kim S, Nam H, Lee D. Exploring molecular links between lymph node invasion and cancer prognosis in human breast cancer. *BMC Syst Biol* 2011; 5(Suppl 2): S4.
142. Klem J, O'Shaughnessy JA. Gene expression profiling to predict outcome of chemotherapy for early-stage breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(3): 176-178.
143. Knauer M, Mook S, Rutgers EJ, Bender RA, Hauptmann M, Van de Vijver MJ et al. The predictive value of the 70-gene signature for adjuvant chemotherapy in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(3): 655-661.
144. Knutson TP, Daniel AR, Fan D, Silverstein KA, Covington KR, Fuqua SA et al. Phosphorylated and sumoylation-deficient progesterone receptors drive proliferative gene signatures during breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 2012; 14(3): R95.
145. Ko JH, Ko EA, Gu W, Lim I, Bang H, Zhou T. Expression profiling of ion channel genes predicts clinical outcome in breast cancer. *Mol Cancer* 2013; 12(1): 106.

146. Kobayashi T, Iwaya K, Moriya T, Yamasaki T, Tsuda H, Yamamoto J et al. A simple immunohistochemical panel comprising 2 conventional markers, Ki67 and p53, is a powerful tool for predicting patient outcome in luminal-type breast cancer. *BMC Clin Pathol* 2013; 13: 5.
147. Kok M, Linn S, Van de Vijver M. Estrogen receptor phenotypes defined by gene expression profiling. In: Fuqua SAW (Ed). *Hormone receptors in breast cancer*. New York: Springer; 2009. S. 231-248. (Cancer Treatment and Research; Band 147).
148. Konecny G, Untch M, Arboleda J, Wilson C, Kahlert S, Boettcher B et al. Her-2/neu and urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(8): 2448-2457.
149. Kotsch M, Bernt K, Friedrich K, Luther E, Albrecht S, Gatzweiler A et al. Prognostic relevance of tumour cell-associated uPAR expression in invasive ductal breast carcinoma. *Histopathology* 2010; 57(3): 461-471.
150. Kotsch M, Farthmann J, Meye A, Fuessel S, Baretton G, Tjan-Heijnen VC et al. Prognostic relevance of uPAR-del4/5 and TIMP-3 mRNA expression levels in breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41(17): 2760-2768.
151. Kotsch M, Siewerts AM, Grosser M, Meye A, Fuessel S, Meijer-van Gelder ME et al. Urokinase receptor splice variant uPAR-del4/5-associated gene expression in breast cancer: identification of rab31 as an independent prognostic factor. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111(2): 229-240.
152. Koumoundourou D, Kassimatis T, Zolota V, Tzorakoeleftherakis E, Ravazoula P, Vassiliou V et al. Prognostic significance of TGF β -1 and pSmad2/3 in breast cancer patients with T1-2,N0 tumours. *Anticancer Res* 2007; 27(4C): 2613-2620.
153. Kreike B, Hart G, Bartelink H, Van de Vijver MJ. Analysis of breast cancer related gene expression using natural splines and the Cox proportional hazard model to identify prognostic associations. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(3): 711-720.
154. Krig SR, Frieze S, Simion C, Miller JK, Fry WH, Rafidi H et al. Lrig1 is an estrogen-regulated growth suppressor and correlates with longer relapse-free survival in ER α -positive breast cancer. *Mol Cancer Res* 2011; 9(10): 1406-1417.
155. Kristensen VN, Vaske CJ, Ursini-Siegel J, Van Loo P, Nordgard SH, Sachidanandam R et al. Integrated molecular profiles of invasive breast tumors and ductal carcinoma in situ (DCIS) reveal differential vascular and interleukin signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(8): 2802-2807.
156. Lamelas ML, Vazquez J, Enguita MI, Rodriguez JC, Gonzalez LO, Merino AM et al. Apolipoprotein D expression in metastatic lymph nodes of breast cancer. *Int J Surg Investig* 2000; 2(4): 285-293.

157. Lamy PJ, Martin PM, Romieu G, Jacot W. Re: clinical validity/utility, change in practice patterns, and economic implications of risk stratifiers to predict outcomes for early-stage breast cancer; a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(2): 149.
158. Lancashire LJ, Powe DG, Reis-Filho JS, Rakha E, Lemetre C, Weigelt B et al. A validated gene expression profile for detecting clinical outcome in breast cancer using artificial neural networks. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(1): 83-93.
159. Lane J, Martin TA, Mansel RE, Jiang WG. The expression and prognostic value of the guanine nucleotide exchange factors (GEFs) Trio, Vav1 and TIAM-1 in human breast cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2008; 5: 23.
160. Lee CH, Kuo WH, Lin CC, Oyang YJ, Huang HC, Juan HF. MicroRNA-regulated protein-protein interaction networks and their functions in breast cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14(6): 11560-11606.
161. Lei H, Hemminki K, Johansson R, Altieri A, Enquist K, Henriksson R et al. PAI-1 -675 4G/5G polymorphism as a prognostic biomarker in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(1): 165-175.
162. Lembo A, Di Cunto F, Provero P. Shortening of 3'UTRs correlates with poor prognosis in breast and lung cancer. *PLoS One* 2012; 7(2): e31129.
163. Levicar N, Kos J, Blejec A, Golouh R, Vrhovec I, Frkovic-Grazio S et al. Comparison of potential biological markers cathepsin B, cathepsin L, stefin A and stefin B with urokinase and plasminogen activator inhibitor-1 and clinicopathological data of breast carcinoma patients. *Cancer Detect Prev* 2002; 26(1): 42-49.
164. Li HC, Cao DC, Liu Y, Hou YF, Wu J, Lu JS et al. Prognostic value of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in patients with lymph node-negative breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88(1): 75-85.
165. Li J, Lenferink AE, Deng Y, Collins C, Cui Q, Purisima EO et al. Identification of high-quality cancer prognostic markers and metastasis network modules. *Nat Commun* 2010; 1: 34.
166. Liu J, Campen A, Huang S, Peng SB, Ye X, Palakal M et al. Identification of a gene signature in cell cycle pathway for breast cancer prognosis using gene expression profiling data. *BMC Med Genomics* 2008; 1: 39.
167. Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, Hoey T et al. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *N Engl J Med* 2007; 356(3): 217-226.
168. Liu Z, Zhang XS, Zhang S. Breast tumor subgroups reveal diverse clinical prognostic power. *Sci Rep* 2014; 4: 4002.
169. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Lallemand F, Tutt AM, Gillet C et al. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol* 2007; 25(10): 1239-1246.

170. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C, Wirapati P, Lallemand F, Tutt AM et al. Predicting prognosis using molecular profiling in estrogen receptor-positive breast cancer treated with tamoxifen. *BMC Genomics* 2008; 9: 239.
171. Look M, Van Putten W, Duffy M, Harbeck N, Christensen IJ, Thomssen C et al. Pooled analysis of prognostic impact of uPA and PAI-1 in breast cancer patients. *Thromb Haemost* 2003; 90(3): 538-548.
172. Look MP. Pooled analysis of uPA and PAI-1 for prognosis in primary breast cancer patients. *Int J Biol Markers* 2000; 15(1): 70-72.
173. Lu S, Singh K, Mangray S, Tavares R, Noble L, Resnick MB et al. Claudin expression in high-grade invasive ductal carcinoma of the breast: correlation with the molecular subtype. *Mod Pathol* 2013; 26(4): 485-495.
174. Luporsi E, Bellocq JP, Barriere J, Bonastre J, Chetritt J, Le Corroller AG et al. uPA/PAI-1, Oncotype DX, MammaPrint: prognosis and predictive values for clinical utility in breast cancer management [Französisch]. *Oncologie* 2014; 16(4): 196-206.
175. Luqmani YA, Temmim L, Parkar AH, Mathew M. Clinical implications of urokinase and tissue type plasminogen activators and their inhibitor (PAI-1) in breast cancer tissue. *Oncol Rep* 2002; 9(3): 645-651.
176. Luther T, Kotzsch M, Meye A, Langerholc T, Fussel S, Olbricht N et al. Identification of a novel urokinase receptor splice variant and its prognostic relevance in breast cancer. *Thromb Haemost* 2003; 89(4): 705-717.
177. Lyng MB, Laenkholm AV, Tan Q, Vach W, Gravgaard KH, Knoop A et al. Gene expression signatures that predict outcome of tamoxifen-treated estrogen receptor-positive, high-risk, primary breast cancer patients: a DBCG study. *PLoS One* 2013; 8(1): e54078.
178. Ma XJ, Salunga R, Dahiya S, Wang W, Carney E, Durbecq V et al. A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(9): 2601-2608.
179. Ma XJ, Wang Z, Ryan PD, Isakoff SJ, Barmettler A, Fuller A et al. A two-gene expression ratio predicts clinical outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Cancer Cell* 2004; 5(6): 607-616.
180. Ma Y, Qian Y, Wei L, Abraham J, Shi X, Castranova V et al. Population-based molecular prognosis of breast cancer by transcriptional profiling. *Clin Cancer Res* 2007; 13(7): 2014-2022.
181. Maciejczyk A, Jagoda E, Wysocka T, Matkowski R, Gyorffy B, Lage H et al. ABCC2 (MRP2, cMOAT) localized in the nuclear envelope of breast carcinoma cells correlates with poor clinical outcome. *Pathol Oncol Res* 2012; 18(2): 331-342.

182. Madden SF, Clarke C, Gaule P, Aherne ST, O'Donovan N, Clynes M et al. BreastMark: an integrated approach to mining publicly available transcriptomic datasets relating to breast cancer outcome. *Breast Cancer Res* 2013; 15(4): R52.
183. Makretsov NA, Huntsman DG, Nielsen TO, Yorlida E, Peacock M, Cheang MC et al. Hierarchical clustering analysis of tissue microarray immunostaining data identifies prognostically significant groups of breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10(18 Pt 1): 6143-6151.
184. Malmstrom P, Bendahl PO, Boiesen P, Brunner N, Idvall I, Ferno M. S-phase fraction and urokinase plasminogen activator are better markers for distant recurrences than Nottingham Prognostic Index and histologic grade in a prospective study of premenopausal lymph node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(7): 2010-2019.
185. Manzano RG, Martinez-Navarro EM, Forteza J, Brugarolas A. Microarray phosphatome profiling of breast cancer patients unveils a complex phosphatase regulatory role of the MAPK and PI3K pathways in estrogen receptor-negative breast cancers. *Int J Oncol* 2014; 45(6): 2250-2266.
186. Marchionni L, Afsari B, Geman D, Leek JT. A simple and reproducible breast cancer prognostic test. *BMC Genomics* 2013; 14: 336.
187. Marrone M, Stewart A, Dotson WD. Clinical utility of gene-expression profiling in women with early breast cancer: an overview of systematic reviews. *Genet Med* 04.12.2014 [Epub ahead of print].
188. Martin TA, Goyal A, Watkins G, Jiang WG. Expression of the transcription factors snail, slug, and twist and their clinical significance in human breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2005; 12(6): 488-496.
189. Mathioudaki K, Scorilas A, Ardavanis A, Lymberi P, Tsiambas E, Devetzi M et al. Clinical evaluation of PRMT1 gene expression in breast cancer. *Tumor Biology* 2011; 32(3): 575-582.
190. Mazouni C, Bonnier P, Romain S, Martin PM. A nomogram predicting the probability of primary breast cancer survival at 2- and 5-years using pathological and biological tumor parameters. *J Surg Oncol* 2011; 103(8): 746-750.
191. Mazouni C, Romain S, Bonnier P, Ouafik L, Martin PM. Prognostic significance of tumor-related proteases as a function of the estrogen receptor status. *Cancer Biol Ther* 2011; 11(2): 277-283.
192. McCabe A, Dolled-Filhart M, Camp RL, Rimm DL. Automated quantitative analysis (AQUA) of in situ protein expression, antibody concentration, and prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(24): 1808-1815.
193. McKeen HD, Byrne C, Jithesh PV, Donley C, Valentine A, Yakkundi A et al. FKBPL regulates estrogen receptor signaling and determines response to endocrine therapy. *Cancer Res* 2010; 70(3): 1090-1100.

194. McLaughlin R, O'Hanlon D, McHale T, Connolly CE, Given HF. Prognostic implications of p53 and bcl-2 expression in 108 women with stage two breast cancer. *Ir J Med Sci* 2001; 170(1): 11-13.
195. Mehra R, Varambally S, Ding L, Shen R, Sabel MS, Ghosh D et al. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis. *Cancer Res* 2005; 65(24): 11259-11264.
196. Mercier I, Casimiro MC, Wang C, Rosenberg AL, Quong J, Minkeu A et al. Human breast cancer-associated fibroblasts (CAFs) show caveolin-1 downregulation and RB tumor suppressor functional inactivation: implications for the response to hormonal therapy. *Cancer Biol Ther* 2008; 7(8): 1212-1225.
197. Merdad A, Karim S, Schulten HJ, Dallol A, Buhmeida A, Al-Thubaity F et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer: MMP-9 as a potential biomarker for cancer invasion and metastasis. *Anticancer Res* 2014; 34(3): 1355-1366.
198. Milde-Langosch K, Bamberger AM, Rieck G, Grund D, Hemminger G, Müller V et al. Expression and prognostic relevance of activated extracellular-regulated kinases (ERK1/2) in breast cancer. *Br J Cancer* 2005; 92(12): 2206-2215.
199. Miller PC, Clarke J, Koru-Sengul T, Brinkman J, El-Ashry D. A Novel MAPK-microRNA signature is predictive of hormone-therapy resistance and poor outcome in ER-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21(2): 373-385.
200. Modlich O, Bojar H. Can a 70-gene signature provide useful prognostic information in patients with node-negative breast cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4(4): 216-217.
201. Möllerström E, Delle U, Danielsson A, Parris T, Olsson B, Karlsson P et al. High-resolution genomic profiling to predict 10-year overall survival in node-negative breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 198(2): 79-89.
202. Muranen TA, Greco D, Fagerholm R, Kilpivaara O, Kampjarvi K, Aittomaki K et al. Breast tumors from CHEK2 1100delC-mutation carriers: genomic landscape and clinical implications. *Breast Cancer Res* 2011; 13(5): R90.
203. Murray GI, Patimalla S, Stewart KN, Miller ID, Heys SD. Profiling the expression of cytochrome P450 in breast cancer. *Histopathology* 2010; 57(2): 202-211.
204. Muscat GE, Eriksson NA, Byth K, Loi S, Graham D, Jindal S et al. Research resource: nuclear receptors as transcriptome; discriminant and prognostic value in breast cancer. *Mol Endocrinol* 2013; 27(2): 350-365.
205. Mylona EE, Alexandrou PT, Giannopoulou IA, Rafailidis PI, Markaki S, Keramopoulos A et al. Study of the topographic distribution of ets-1 protein expression in invasive breast carcinomas in relation to tumor phenotype. *Cancer Detect Prev* 2006; 30(2): 111-117.

206. Naderi A, Teschendorff AE, Barbosa-Morais NL, Pinder SE, Green AR, Powe DG et al. A gene-expression signature to predict survival in breast cancer across independent data sets. *Oncogene* 2007; 26(10): 1507-1516.
207. Nagalla S, Chou JW, Willingham MC, Ruiz J, Vaughn JP, Dubey P et al. Interactions between immunity, proliferation and molecular subtype in breast cancer prognosis. *Genome Biol* 2013; 14(4): R34.
208. Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y et al. Prediction of pathologic complete response to sequential paclitaxel and 5-fluorouracil/epirubicin/cyclophosphamide therapy using a 70-gene classifier for breast cancers. *Cancer* 2011; 117(16): 3682-3690.
209. Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y et al. High genomic grade index associated with poor prognosis for lymph node-negative and estrogen receptor-positive breast cancers and with good response to chemotherapy. *Cancer* 2011; 117(3): 472-479.
210. Naoi Y, Kishi K, Tanei T, Tsunashima R, Tominaga N, Baba Y et al. Development of 95-gene classifier as a powerful predictor of recurrences in node-negative and ER-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 128(3): 633-641.
211. Naoi Y, Kishi K, Tsunashima R, Shimazu K, Shimomura A, Maruyama N et al. Comparison of efficacy of 95-gene and 21-gene classifier (Oncotype DX) for prediction of recurrence in ER-positive and node-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 140(2): 299-306.
212. National Horizon Scanning Centre. Oncotype DX prognostic and predictive test for early breast cancer [online]. 01.04.2008 [Zugriff: 27.02.2015].
URL: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/files/downloads/1148/1654.6134bfc3ac2e49e20f8e7d6b3fc0b4c0.pdf>.
213. Neumeister V, Agarwal S, Bordeaux J, Camp RL, Rimm DL. In situ identification of putative cancer stem cells by multiplexing ALDH1, CD44, and cytokeratin identifies breast cancer patients with poor prognosis. *Am J Pathol* 2010; 176(5): 2131-2138.
214. Nicolini A, Ferrari P, Fallahi P, Antonelli A. An iron regulatory gene signature in breast cancer: more than a prognostic genetic profile? *Future Oncol* 2012; 8(2): 131-134.
215. Nishio M, Naoi Y, Tsunashima R, Nakauchi C, Kagara N, Shimoda M et al. 72-gene classifier for predicting prognosis of estrogen receptor-positive and node-negative breast cancer patients using formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissues. *Clin Breast Cancer* 2014; 14(3): e73-e80.
216. Nuyten DS, Hastie T, Chi JT, Chang HY, Van de Vijver MJ. Combining biological gene expression signatures in predicting outcome in breast cancer: an alternative to supervised classification. *Eur J Cancer* 2008; 44(15): 2319-2329.

217. Nuyten DS, Kreike B, Hart AA, Chi JT, Sneddon JB, Wessels LF et al. Predicting a local recurrence after breast-conserving therapy by gene expression profiling. *Breast Cancer Res* 2006; 8(5): R62.
218. O'Brien SL, Fagan A, Fox EJ, Millikan RC, Culhane AC, Brennan DJ et al. CENP-F expression is associated with poor prognosis and chromosomal instability in patients with primary breast cancer. *Int J Cancer* 2007; 120(7): 1434-1443.
219. Offersen BV, Riisbro R, Knoop A, Brünner N, Overgaard J. Lack of association between level of plasminogen activator inhibitor-1 and estimates of tumor angiogenesis in early breast cancer. *Acta Oncol* 2007; 46(6): 782-791.
220. Oh E, Choi YL, Park T, Lee S, Nam SJ, Shin YK. A prognostic model for lymph node-negative breast cancer patients based on the integration of proliferation and immunity. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(2): 499-509.
221. O'Leary PC, Penny SA, Dolan RT, Kelly CM, Madden SF, Rexhepaj E et al. Systematic antibody generation and validation via tissue microarray technology leading to identification of a novel protein prognostic panel in breast cancer. *BMC Cancer* 2013; 13: 175.
222. Oliveira-Costa JP, Zanetti J, Oliveira LR, Soares FA, Ramalho LZ, Silva Ramalho F et al. Significance of topoisomerase IIIbeta expression in breast ductal carcinomas: strong associations with disease-specific survival and metastasis. *Hum Pathol* 2010; 41(11): 1624-1630.
223. Onda M, Emi M, Nagai H, Nagahata T, Tsumagari K, Fujimoto T et al. Gene expression patterns as marker for 5-year postoperative prognosis of primary breast cancers. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130(9): 537-545.
224. Paik S. Is gene array testing to be considered routine now? *Breast* 2011; 20(Suppl 3): S87-S91.
225. Paik S. Molecular profiling of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18(1): 59-63.
226. Pande M, Thompson PA, Do KA, Sahin AA, Amos CI, Frazier ML et al. Genetic variants in the vitamin D pathway and breast cancer disease-free survival. *Carcinogenesis* 2013; 34(3): 587-594.
227. Parris TZ, Kovacs A, Aziz L, Hajizadeh S, Nemes S, Semaan M et al. Additive effect of the AZGP1, PIP, S100A8 and UBE2C molecular biomarkers improves outcome prediction in breast carcinoma. *Int J Cancer* 2014; 134(7): 1617-1629.
228. Pedersen AN, Mouridsen HT, Tenney DY, Brunner N. Immunoassays of urokinase (uPA) and its type-1 inhibitor (PAI-1) in detergent extracts of breast cancer tissue. *Eur J Cancer* 2003; 39(7): 899-908.

229. Pentheroudakis G, Kotoula V, Eleftheraki AG, Tsolaki E, Wirtz RM, Kalogeras KT et al. Prognostic significance of ESR1 gene amplification, mRNA/protein expression and functional profiles in high-risk early breast cancer: a translational study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *PLoS One* 2013; 8(7): e70634.
230. Perez-Rivas LG, Jerez JM, Carmona R, De Luque V, Vicioso L, Claros MG et al. A microRNA signature associated with early recurrence in breast cancer. *PLoS One* 2014; 9(3): e91884.
231. Perreard L, Fan C, Quackenbush JF, Mullins M, Gauthier NP, Nelson E et al. Classification and risk stratification of invasive breast carcinomas using a real-time quantitative RT-PCR assay. *Breast Cancer Res* 2006; 8(2): R23.
232. Peurala H, Greco D, Heikkinen T, Kaur S, Bartkova J, Jamshidi M et al. MiR-34a expression has an effect for lower risk of metastasis and associates with expression patterns predicting clinical outcome in breast cancer. *PLoS One* 2011; 6(11): e26122.
233. Pinnix ZK, Miller LD, Wang W, D'Agostino R Jr, Kute T, Willingham MC et al. Ferroportin and iron regulation in breast cancer progression and prognosis. *Sci Transl Med* 2010; 2(43): 43ra56.
234. Potapenko IO, Luders T, Russnes HG, Helland A, Sorlie T, Kristensen VN et al. Glycan-related gene expression signatures in breast cancer subtypes: relation to survival. *Mol Oncol* 2015; 9(4): 861-876.
235. Prat A, Parker JS, Fan C, Cheang MC, Miller LD, Bergh J et al. Concordance among gene expression-based predictors for ER-positive breast cancer treated with adjuvant tamoxifen. *Ann Oncol* 2012; 23(11): 2866-2873.
236. Prat A, Parker JS, Fan C, Perou CM. PAM50 assay and the three-gene model for identifying the major and clinically relevant molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135(1): 301-306.
237. Pritchard KI. High levels of uPA and PAI-1 predict a good response to anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121(3): 625-626.
238. Rajput AB, Hu N, Varma S, Chen CH, Ding K, Park PC et al. Immunohistochemical assessment of expression of centromere protein-a (CENPA) in human invasive breast cancer. *Cancers (Basel)* 2011; 3(4): 4212-4227.
239. Rastelli F, Crispino S. Factors predictive of response to hormone therapy in breast cancer. *Tumori* 2008; 94(3): 370-383.
240. Rathnagiriswaran S, Wan YW, Abraham J, Castranova V, Qian Y, Guo NL. A population-based gene signature is predictive of breast cancer survival and chemoresponse. *Int J Oncol* 2010; 36(3): 607-616.
241. Reddy GK. Gene expression profiling predicts therapeutic response and prognosis in patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2005; 6(3): 199-201.

242. Ree AH, Pacheco MM, Tvermyr M, Fodstad O, Brentani MM. Expression of a novel factor, com1, in early tumor progression of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6(5): 1778-1783.
243. Rennstam K, McMichael N, Berglund P, Honeth G, Hegardt C, Ryden L et al. Numb protein expression correlates with a basal-like phenotype and cancer stem cell markers in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122(2): 315-324.
244. Resetkova E, Reis-Filho JS, Jain RK, Mehta R, Thorat MA, Nakshatri H et al. Prognostic impact of ALDH1 in breast cancer: a story of stem cells and tumor microenvironment. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123(1): 97-108.
245. Revillion F, Charlier M, Lhotellier V, Hornez L, Giard S, Baranzelli MC et al. Messenger RNA expression of leptin and leptin receptors and their prognostic value in 322 human primary breast cancers. *Clin Cancer Res* 2006; 12(7 Pt 1): 2088-2094.
246. Reynisdottir I, Arason A, Einarsdottir BO, Gunnarsson H, Staaf J, Vallon-Christersson J et al. High expression of ZNF703 independent of amplification indicates worse prognosis in patients with luminal B breast cancer. *Cancer Med* 2013; 2(4): 437-446.
247. Roessler J, Ammerpohl O, Gutwein J, Steinemann D, Schlegelberger B, Weyer V et al. The CpG island methylator phenotype in breast cancer is associated with the lobular subtype. *Epigenomics* 2015; 7(2): 1-13.
248. Romain S, Bendahl PO, Guirou O, Malmström P, Martin PM, Fernö M. DNA-synthesizing enzymes in breast cancer (thymidine kinase, thymidylate synthase and thymidylate kinase): association with flow cytometric S-phase fraction and relative prognostic importance in node-negative premenopausal patients. *Int J Cancer* 2001; 95(1): 56-61.
249. Roman-Perez E, Casbas-Hernandez P, Pirone JR, Rein J, Carey LA, Lubet RA et al. Gene expression in extratumoral microenvironment predicts clinical outcome in breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2012; 14(2): R51.
250. Ross DT, Kim CY, Tang G, Bohn OL, Beck RA, Ring BZ et al. Chemosensitivity and stratification by a five monoclonal antibody immunohistochemistry test in the NSABP B14 and B20 trials. *Clin Cancer Res* 2008; 14(20): 6602-6609.
251. Rothe F, Ignatiadis M, Chaboteaux C, Haibe-Kains B, Kheddoumi N, Majjaj S et al. Global microRNA expression profiling identifies MiR-210 associated with tumor proliferation, invasion and poor clinical outcome in breast cancer. *PLoS One* 2011; 6(6): e20980.
252. Royce ME, Xia W, Sahin AA, Katayama H, Johnston DA, Hortobagyi G et al. STK15/Aurora-A expression in primary breast tumors is correlated with nuclear grade but not with prognosis. *Cancer* 2004; 100(1): 12-19.
253. Ruckhäberle E, Karn T, Engels K, Turley H, Hanker L, Müller V et al. Prognostic impact of thymidine phosphorylase expression in breast cancer: comparison of microarray and immunohistochemical data. *Eur J Cancer* 2010; 46(3): 549-557.

254. Ruckhäberle E, Karn T, Hanker L, Gätje R, Metzler D, Holtrich U et al. Prognostic relevance of glucosylceramide synthase (GCS) expression in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(1): 81-90.
255. Ruckhäberle E, Rody A, Engels K, Gaetje R, Von Minckwitz G, Schiffmann S et al. Microarray analysis of altered sphingolipid metabolism reveals prognostic significance of sphingosine kinase 1 in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 112(1): 41-52.
256. Ruiz Martin J, Perez Sanchez C, De las Heras Camino A. Three molecular classifications surrogate to four immunohistochemical markers in 374 invasive breast carcinomas with long follow-up: which is better? *Pathol Res Pract* 2013; 209(6): 337-344.
257. Saadatmand S, De Kruijf EM, Sajet A, Dekker-Ensink NG, Van Nes JG, Putter H et al. Expression of cell adhesion molecules and prognosis in breast cancer. *Br J Surg* 2013; 100(2): 252-260.
258. Sabatier R, Finetti P, Cervera N, Lambaudie E, Esterni B, Mamessier E et al. A gene expression signature identifies two prognostic subgroups of basal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(2): 407-420.
259. Sanchez-Navarro I, Gamez-Pozo A, Pinto A, Hardisson D, Madero R, Lopez R et al. An 8-gene qRT-PCR-based gene expression score that has prognostic value in early breast cancer. *BMC Cancer* 2010; 10: 336.
260. Sängler N, Ruckhäberle E, Bianchini G, Heinrich T, Milde-Langosch K, Müller V et al. OPG and PgR show similar cohort specific effects as prognostic factors in ER positive breast cancer. *Mol Oncol* 2014; 8(7): 1196-1207.
261. Schmidt M. Genexpressionssignaturen beim Mammakarzinom. *Onkologe* 2013; 19(6): 465-470.
262. Schmidt M, Bohm D, Von Torne C, Steiner E, Puhl A, Pilch H et al. The humoral immune system has a key prognostic impact in node-negative breast cancer. *Cancer Res* 2008; 68(13): 5405-5413.
263. Schmidt M, Hellwig B, Hammad S, Othman A, Lohr M, Chen Z et al. A comprehensive analysis of human gene expression profiles identifies stromal immunoglobulin kappa C as a compatible prognostic marker in human solid tumors. *Clin Cancer Res* 2012; 18(9): 2695-2703.
264. Schöndorf T, Eisele L, Göhring UJ, Valter MM, Warm M, Mallmann P et al. The V109G polymorphism of the p27 gene CDKN1B indicates a worse outcome in node-negative breast cancer patients. *Tumour Biol* 2004; 25(5-6): 306-312.
265. Schröder C, Schumacher U, Fogel M, Feuerhake F, Müller V, Wirtz RM et al. Expression and prognostic value of L1-CAM in breast cancer. *Oncol Rep* 2009; 22(5): 1109-1117.

266. Schröder C, Witzel I, Müller V, Krenkel S, Wirtz RM, Janicke F et al. Prognostic value of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137(8): 1193-1201.
267. Schrohl AS, Holten-Andersen MN, Peters HA, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Klijn JG et al. Tumor tissue levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as a prognostic marker in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(7): 2289-2298.
268. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Lopez-Knowles E, Filipits M, Dubsy P et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol* 2015; 33(8): 916-922.
269. Sestak I, Dowsett M, Zabaglo L, Lopez-Knowles E, Ferree S, Cowens JW et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105(19): 1504-1511.
270. Shkurnikov MY, Galatenko VV, Lebedev AE, Podol'skii VE, Tonevitskii EA, Mal'tseva DV. On statistical relationship between ADRA2A expression and the risk of breast cancer relapse. *Bull Exp Biol Med* 2014; 157(4): 454-458.
271. Silwal-Pandit L, Vollan HK, Chin SF, Rueda OM, McKinney S, Osako T et al. TP53 mutation spectrum in breast cancer is subtype specific and has distinct prognostic relevance. *Clin Cancer Res* 2014; 20(13): 3569-3580.
272. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res* 2008; 68(9): 3108-3114.
273. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(18): 10393-10398.
274. Sparano JA, Goldstein LJ, Davidson NE, Sledge GW Jr, Gray R. TOP2A RNA expression and recurrence in estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(2): 751-757.
275. Spizzo G, Went P, Dirnhofer S, Obrist P, Simon R, Spichtin H et al. High Ep-CAM expression is associated with poor prognosis in node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 86(3): 207-213.
276. Srivastava M, Bubendorf L, Raffeld M, Bucher C, Torhorst J, Sauter G et al. Prognostic impact of ANX7-GTPase in metastatic and HER2-negative breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10(7): 2344-2350.
277. Supernat A, Markiewicz A, Welnicka-Jaskiewicz M, Seroczynska B, Skokowski J, Sejda A et al. CD73 expression as a potential marker of good prognosis in breast carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012; 20(2): 103-107.

278. Surowiak P, Murawa D, Materna V, Maciejczyk A, Pudelko M, Ciesla S et al. Occurrence of stromal myofibroblasts in the invasive ductal breast cancer tissue is an unfavourable prognostic factor. *Anticancer Res* 2007; 27(4C): 2917-2924.
279. Szekely B, Iwamoto T, Szasz AM, Qi Y, Matsuoka J, Symmans WF et al. A 3-gene proliferation score (TOP-FOX-67) can re-classify histological grade-2, ER-positive breast cancers into low- and high-risk prognostic categories. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 138(3): 691-698.
280. Talieri M, Devetzi M, Scorilas A, Pappa E, Tsapralis N, Missitzis I et al. Human kallikrein-related peptidase 12 (KLK12) splice variants expression in breast cancer and their clinical impact. *Tumour Biol* 2012; 33(4): 1075-1084.
281. Talvinen K, Tuikkala J, Nevalainen O, Rantanen A, Hirsimaki P, Sundstrom J et al. Proliferation marker securin identifies favourable outcome in invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99(2): 335-340.
282. Tan BK, Tan LK, Yu K, Tan PH, Lee M, Sii LH et al. Clinical validation of a customized multiple signature microarray for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(2): 461-469.
283. Teschendorff AE, Naderi A, Barbosa-Morais NL, Pinder SE, Ellis IO, Aparicio S et al. A consensus prognostic gene expression classifier for ER positive breast cancer. *Genome Biol* 2006; 7(10): R101.
284. Thomassen M, Tan Q, Eiriksdottir F, Bak M, Cold S, Kruse TA. Prediction of metastasis from low-malignant breast cancer by gene expression profiling. *Int J Cancer* 2007; 120(5): 1070-1075.
285. Thomssen C, Manfred S, Martina V, Eva K, Fritz JM, Nadia H. UPA and PAI-1: clinically validated prognosis factors for individualized therapy decisions in early breast cancer. *Tumor Biology* 2011; 32(Suppl 1): S16.
286. Tobin NP, Lindström LS, Carlson JW, Bjöhle J, Bergh J, Wennmalm K. Multi-level gene expression signatures, but not binary, outperform Ki67 for the long term prognostication of breast cancer patients. *Mol Oncol* 2014; 8(3): 741-752.
287. Tokunaga E, Nakashima Y, Yamashita N, Hisamatsu Y, Okada S, Akiyoshi S et al. Overexpression of metadherin/MTDH is associated with an aggressive phenotype and a poor prognosis in invasive breast cancer. *Breast Cancer* 2014; 21(3): 341-349.
288. Tomes L, Emberley E, Niu Y, Troup S, Pastorek J, Strange K et al. Necrosis and hypoxia in invasive breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81(1): 61-69.
289. Toussaint J, Sieuwerts AM, Haibe-Kains B, Desmedt C, Rouas G, Harris AL et al. Improvement of the clinical applicability of the Genomic Grade Index through a qRT-PCR test performed on frozen and formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *BMC Genomics* 2009; 10: 424.

290. Troester MA, Herschkowitz JI, Oh DS, He X, Hoadley KA, Barbier CS et al. Gene expression patterns associated with p53 status in breast cancer. *BMC Cancer* 2006; 6: 276.
291. Tuna M, Smid M, Martens JW, Foekens JA. Prognostic value of acquired uniparental disomy (aUPD) in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(1): 189-196.
292. Tutt A, Wang A, Rowland C, Gillett C, Lau K, Chew K et al. Risk estimation of distant metastasis in node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer patients using an RT-PCR based prognostic expression signature. *BMC Cancer* 2008; 8: 339.
293. Uji K, Naoi Y, Kagara N, Shimoda M, Shimomura A, Maruyama N et al. Significance of TP53 mutations determined by next-generation "deep" sequencing in prognosis of estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer Lett* 2014; 342(1): 19-26.
294. Van Laere S, Beissbarth T, Van der Auwera I, Van den Eynden G, Trinh XB, Elst H et al. Relapse-free survival in breast cancer patients is associated with a gene expression signature characteristic for inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(22): 7452-7460.
295. Van 't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415(6871): 530-536.
296. Van Vliet MH, Klijn CN, Wessels LF, Reinders MJ. Module-based outcome prediction using breast cancer compendia. *PLoS One* 2007; 2(10): e1047.
297. Vestey SB, Perks CM, Sen C, Calder CJ, Holly JM, Winters ZE. Immunohistochemical expression of insulin-like growth factor binding protein-3 in invasive breast cancers and ductal carcinoma in situ: implications for clinicopathology and patient outcome. *Breast Cancer Res* 2005; 7(1): R119-R129.
298. Vollan HKM, Rueda OM, Chin SF, Curtis C, Turashvili G, Shah S et al. A tumor DNA complex aberration index is an independent predictor of survival in breast and ovarian cancer. *Mol Oncol* 2015; 9(1): 115-127.
299. Walter O, Prasad M, Lu S, Quinlan RM, Edmiston KL, Khan A. IMP3 is a novel biomarker for triple negative invasive mammary carcinoma associated with a more aggressive phenotype. *Hum Pathol* 2009; 40(11): 1528-1533.
300. Wang C, Mayer JA, Mazumdar A, Brown PH. The rearranged during transfection/papillary thyroid carcinoma tyrosine kinase is an estrogen-dependent gene required for the growth of estrogen receptor positive breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 133(2): 487-500.
301. Wang J, Xu L, Liu Y, Chen J, Jiang H, Yang S et al. Expression of cyclin kinase subunit 2 in human breast cancer and its prognostic significance. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(12): 8593-8601.

302. Wang L, Niu Z, Zhang L, Liu X, Wang X, Li F et al. Clinicopathological significance of mesothelin expression in invasive breast cancer. *J Int Med Res* 2012; 40(3): 909-916.
303. Wang Y, Klijn JG, Zhang Y, Sieuwerts AM, Look MP, Yang F et al. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer. *Lancet* 2005; 365(9460): 671-679.
304. Wang Y, Zhe H, Ding Z, Gao P, Zhang N, Li G. Cancer stem cell marker Bmi-1 expression is associated with basal-like phenotype and poor survival in breast cancer. *World J Surg* 2012; 36(5): 1189-1194.
305. Weigelt B, Reis-Filho JS. Molecular profiling currently offers no more than tumour morphology and basic immunohistochemistry. *Breast Cancer Res* 2010; 12(Suppl 4): S5.
306. Wennmalm K, Calza S, Ploner A, Hall P, Bjöhle J, Klaar S et al. Gene expression in 16q is associated with survival and differs between Sorlie breast cancer subtypes. *Genes Chromosomes Cancer* 2007; 46(1): 87-97.
307. Wittliff JL, Kruer TL, Andres SA, Smolenkova I. Molecular signatures of estrogen receptor-associated genes in breast cancer predict clinical outcome. In: Li JJ, Li SA, Mohla S, Rochefort H, Maudelonde T (Ed). *Hormonal carcinogenesis V*. New York: Springer; 2008. S. 349-357. (Advances in Experimental Medicine and Biology; Band 617).
308. Witzel I, Milde-Langosch K, Schmidt M, Karn T, Becker S, Wirtz R et al. Role of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor mRNA expression as prognostic factors in molecular subtypes of breast cancer. *Onco Targets Ther* 2014; 7: 2205-2213.
309. Witzel ID, Milde-Langosch K, Wirtz RM, Roth C, Ihnen M, Mahner S et al. Comparison of microarray-based RNA expression with ELISA-based protein determination of HER2, uPA and PAI-1 in tumour tissue of patients with breast cancer and relation to outcome. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136(11): 1709-1718.
310. Wu G, Stein L. A network module-based method for identifying cancer prognostic signatures. *Genome Biol* 2012; 13(12): R112.
311. Wu Y, Sarkissyan M, Elshimali Y, Vadgama JV. Triple negative breast tumors in African-American and Hispanic/Latina women are high in CD44+, low in CD24+, and have loss of PTEN. *PLoS One* 2013; 8(10): e78259.
312. Xiao JP, Yu XF, Xu XQ, Zhang L, He FR, Qi Y et al. Relation between angiogenesis, fibrinolysis and invasion/metastasis in breast cancer [Chinesisch]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2005; 27(4): 226-228.
313. Yakirevich E, Samkari A, Holloway MP, Lu S, Singh K, Yu J et al. Total survivin and acetylated survivin correlate with distinct molecular subtypes of breast cancer. *Hum Pathol* 2012; 43(6): 865-873.

314. Yamamoto-Ibusuki M, Yamamoto Y, Yamamoto S, Fujiwara S, Fu P, Honda Y et al. Comparison of prognostic values between combined immunohistochemical score of estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, Ki-67 and the corresponding gene expression score in breast cancer. *Mod Pathol* 2013; 26(1): 79-86.
315. Yan LX, Huang XF, Shao Q, Huang MY, Deng L, Wu QL et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. *RNA* 2008; 14(11): 2348-2360.
316. Yan M, Xu H, Waddell N, Shield-Artin K, Haviv I, McKay MJ et al. Enhanced RAD21 cohesin expression confers poor prognosis in BRCA2 and BRCA1, but not BRCA1 familial breast cancers. *Breast Cancer Res* 2012; 14(2): R69.
317. Yang D, Chen MB, Wang LQ, Yang L, Liu CY, Lu PH. Bcl-2 expression predicts sensitivity to chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32: 105.
318. Ye C, Cai Q, Dai Q, Shu XO, Shin A, Gao YT et al. Expression patterns of the ATM gene in mammary tissues and their associations with breast cancer survival. *Cancer* 2007; 109(9): 1729-1735.
319. Yoshimura N, Harada N, Bukholm I, Karesen R, Borresen-Dale AL, Kristensen VN. Intratumoural mRNA expression of genes from the oestradiol metabolic pathway and clinical and histopathological parameters of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2004; 6(2): R46-R55.
320. You Y, Deng J, Zheng J, Hu M, Li N, Wu H et al. IL-21 gene polymorphism is associated with the prognosis of breast cancer in Chinese populations. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 137(3): 893-901.
321. Yu JX, Sieuwerts AM, Zhang Y, Martens JW, Smid M, Klijn JG et al. Pathway analysis of gene signatures predicting metastasis of node-negative primary breast cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 182.
322. Yu M, Lin G, Arshadi N, Kalatskaya I, Xue B, Haider S et al. Expression profiling during mammary epithelial cell three-dimensional morphogenesis identifies PTPRO as a novel regulator of morphogenesis and ErbB2-mediated transformation. *Mol Cell Biol* 2012; 32(19): 3913-3924.
323. Yu P, Xiao NX, Chen YP. Expression of P-glycoprotein and lung resistance protein in breast carcinoma and its relationship with prognosis [Chinesisch]. *Ai Zheng* 2003; 22(12): 1339-1342.
324. Zhang H, Liu X, Warden CD, Huang Y, Loera S, Xue L et al. Prognostic and therapeutic significance of ribonucleotide reductase small subunit M2 in estrogen-negative breast cancers. *BMC Cancer* 2014; 14: 664.
325. Zhang JX, Huang XX, Cai MB, Tong ZT, Chen JW, Qian D et al. Overexpression of the secretory small GTPase Rab27B in human breast cancer correlates closely with lymph node metastasis and predicts poor prognosis. *J Transl Med* 2012; 10: 242.

326. Zhang KX, Ouellette BF. CAERUS: predicting CancER oUtcomeS using relationship between protein structural information, protein networks, gene expression data, and mutation data. *PLoS Comput Biol* 2011; 7(3): e1001114.
327. Zhang L, Gong C, Lau SL, Yang N, Wong OG, Cheung AN et al. SpliceArray profiling of breast cancer reveals a novel variant of NCOR2/SMRT that is associated with tamoxifen resistance and control of ER α transcriptional activity. *Cancer Res* 2013; 73(1): 246-255.
328. Zhang Y, Sieuwerts AM, McGreevy M, Casey G, Cufer T, Paradiso A et al. The 76-gene signature defines high-risk patients that benefit from adjuvant tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(2): 303-309.
329. Zhang Z, Chen D, Fenstermacher DA. Integrated analysis of independent gene expression microarray datasets improves the predictability of breast cancer outcome. *BMC Genomics* 2007; 8: 331.
330. Zhang Z, Yamashita H, Toyama T, Sugiura H, Omoto Y, Ando Y et al. HDAC6 expression is correlated with better survival in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(20): 6962-6968.
331. Zhao W, Luo J, Jiao S. Comprehensive characterization of cancer subtype associated long non-coding RNAs and their clinical implications. *Sci Rep* 2014; 4: 6591.
332. Zhao X, Rodland EA, Sorlie T, Vollan HK, Russnes HG, Kristensen VN et al. Systematic assessment of prognostic gene signatures for breast cancer shows distinct influence of time and ER status. *BMC Cancer* 2014; 14: 211.
333. Zhou T, Wang T, Garcia JG. Expression of nicotinamide phosphoribosyltransferase-influenced genes predicts recurrence-free survival in lung and breast cancers. *Sci Rep* 2014; 4: 6107.
334. Zhou X, Tan M, Stone Hawthorne V, Klos KS, Lan KH, Yang Y et al. Activation of the Akt/mammalian target of rapamycin/4E-BP1 pathway by ErbB2 overexpression predicts tumor progression in breast cancers. *Clin Cancer Res* 2004; 10(20): 6779-6788.
335. Zhou Y, Eppenberger-Castori S, Marx C, Yau C, Scott GK, Eppenberger U et al. Activation of nuclear factor-kappaB (NFkappaB) identifies a high-risk subset of hormone-dependent breast cancers. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37(5): 1130-1144.
336. Zujewski JA, Kamin L. Trial assessing individualized options for treatment for breast cancer: the TAILORx trial. *Future Oncol* 2008; 4(5): 603-610.
337. Zwart W, Theodorou V, Kok M, Canisius S, Linn S, Carroll JS. Oestrogen receptor-co-factor-chromatin specificity in the transcriptional regulation of breast cancer. *EMBO J* 2011; 30(23): 4764-4776.

Nicht E5 (Vollpublikation)

1. Gene expression profiling in women with lymph-node-positive breast cancer to select adjuvant chemotherapy treatment. Technol Eval Cent Asses Program Exec Summ 2010; 25(1): 1-4.
2. Acharya CR, Hsu DS, Anders CK, Anguiano A, Salter KH, Walters KS et al. Gene expression signatures, clinicopathological features, and individualized therapy in breast cancer. JAMA 2008; 299(13): 1574-1587.
3. Bartlett JMS, Bloom KJ, Robson T, Lawton TJ, Van de Velde CJH, Ross DT et al. Mammostrat as an immunohistochemical multigene assay for prediction of early relapse risk in the TEAM pathology study. J Clin Oncol 2012; 30(15 Suppl).
4. Benedetti G, Finicelli M, Squillaro T, Pistilli B, Marcellusi A, Mariani P et al. Stemness gene expression profile and correlation with clinicopathologic features (CPfs) in breast cancer (BC) patients (pts). J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl): 1064.
5. Bianchini G, Pusztai L, Iwamoto T, Kelly CM, Zambetti M, Fasolo A et al. Molecular tumor characteristics influence adjuvant endocrine treatment outcome. Cancer Res 2011; 71(24 Suppl): S1-7.
6. Borresen-Dale A. Role of TP53 and other tumour suppressors in breast cancer development and progression. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 5): S16.
7. Buechler S, Badve SS. Prediction of late relapse in patients with estrogen-receptor-positive breast cancer. J Clin Oncol 2014; 32(15 Suppl): 11065.
8. Burke E, Trodden D, Plun-Favreau J, Sing AP. The 21-gene breast cancer assay: a roadmap of clinical evidence. Eur J Cancer 2014; 50(Suppl 2): S206.
9. Chavez-Mac GM, Barlow WE, Gonzalez-Angulo AM, Rastogi P, Mamounas EP, Ganz PA et al. A phase III randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the use of adjuvant endocrine therapy +/-one year of everolimus in patients with high-risk, hormone receptor-HR) positive and HER2-negative breast cancer: SWOG/NSABP s1207. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): OT2-2-04.
10. Cheng WY, Ou Yang TH, Maurer M, Anastassiou D. BCAM (breast cancer attractor metagenes): a new tool for assessing breast cancer prognosis. Cancer Res 2014; 74(19 Suppl): 2878.
11. Connell LC, Teo M, O'Reilly S, Beamish R, Moylan EJ. Does Oncotype DX recurrence score correlate with survival benefit in "good prognosis" patients as estimated by AdjuvantOnline!? J Clin Oncol 2011; 29(27 Suppl): 38.
12. Cristofanilli M, Turk M, Kaul K, Weaver J, Wesseling J, Stork-Sloots L et al. Molecular subtyping improves stratification of patients into diagnostically more meaningful risk groups. Cancer Res 2012; 72(24 Suppl): P3-05-01.

13. Cuzick J, Sestak I, Ferree S, Cowens JW, Dowsett M. Prediction of late breast cancer recurrence by the ROR (PAM50) score in postmenopausal women in the TransATAC cohort. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 9): ix75-ix76.
14. Dowsett M, Afentakis M, Pineda S, Salter J, Howell A, Buzdar A et al. Immunohistochemical (IHC) BAG1 expression improves the estimation of residual risk (RR) by IHC4 in postmenopausal patients treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC study. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P2-12-01.
15. Dowsett M, Lopez-Knowles E, Sidhu K, Pineda S, Cowens JW, Ferree S et al. Comparison of PAM50 Risk of Recurrence (ROR) score with oncotypedx and IHC4 for predicting residual risk of RFS and distant-(D)RFS after endocrine therapy: a TransATAC study. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): S4-5.
16. Dowsett M, Sestak I, Buus R, Lopez-Knowles E, Cuzick J. Oestrogen module of 21-gene recurrence score predicts increased late recurrence for ER+HER2-breast cancer. *Eur J Cancer* 2014; 50(Suppl 2): S105-S106.
17. Drukker CA, Nijenhuis MV, Elias SG, Wesseling J, Russell NS, De Snoo F et al. Gene expression profiling to predict the risk of locoregional recurrence in breast cancer. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P2-10-42.
18. Drukker CA, Van Tinteren H, Schmidt MK, Rutgers EJT, Van de Vijver MJ, Van 't Veer LJ. Impact of the 70-gene signature on long term breast cancer outcome. *Eur J Cancer* 2014; 50(Suppl 2): S203.
19. Dubsky P, Brase JC, Fisch K, Jakesz R, Singer CF, Greil R et al. The EndoPredict score identifies late distant metastases in ER+/HER2-breast cancer patients. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): S4-3.
20. Euler U, Meisner C, Friedel C, Schmidt M, Untch M, Lisboa B et al. Comparison of outcome prediction in node-negative breast cancer based on biomarkers uPA/PAI-1 or Adjuvant Online using the 10-year follow-up of the randomized multicenter Chemo N0 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 Suppl): 534.
21. Evans WE. Gene expression microarrays as a prognostic test. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3(12): 902-904.
22. Filipits M, Dubsky PC, Rudas M, Brase JC, Kronenwett R, Weber KE et al. Impact of the EndoPredict-clin score on risk stratification in ER-positive, HER2-negative breast cancer after considering clinical guidelines. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl): 542.
23. Fitzal F, Filipits M, Fesl C, Rudas M, Dubsky PC, Bartsch R et al. Predicting local recurrence using PAM50 in postmenopausal endocrine responsive breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2014; 32(15 Suppl).
24. Fumagalli D, Metzger O, Veys I, Catteau A, Michiels S, Sandy H et al. Use of genomic grade index to improve tumor grading of invasive lobular breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2011; 29(15 Suppl).

25. Fyles A, McCready D, Pintilie M, Shi W, Done S, Miller N et al. Luminal a subtype predicts radiation response in patients with T1N0 breast cancer enrolled in a randomized trial of tamoxifen with or without breast radiation. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): S2-2.
26. Giampaolo B, Pusztai L, Qi Y, Iwamoto T, Kelly CM, Zambetti M et al. A dendritic metagene that predicts prognosis and endocrine resistance in breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl): 545.
27. Gluz O, Kreipe H, Degenhardt T, Kates R, Liedtke C, Christgen M et al. Prospective comparison of risk assessment tools in early breast cancer (Recurrence Score, uPA/PAI-1, central grade, and luminal subtypes): final correlation analysis from the phase III WSG-Plan B trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(Suppl 1): 11-12.
28. Gnant M, Dowsett M, Filipits M, Lopez-Knowles E, Greil R, Balic M et al. Identifying clinically relevant prognostic subgroups in node-positive postmenopausal HR+ early breast cancer patients treated with endocrine therapy: a combined analysis of 2,485 patients from ABCSG-8 and ATAC using the PAM50 risk of recurrence (ROR) score and intrinsic subtype. *J Clin Oncol* 2013; 31(15 Suppl): 506.
29. Gnant M, Filipits M, Mlineritsch B, Dubsy P, Jakesz R, Kwasny W et al. Clinical validation of the PAM50 risk of recurrence (ROR) score for predicting residual risk of distant-recurrence (DR) after endocrine therapy in postmenopausal women with ER+ early breast cancer (EBC): an ABCSG study. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P2-10-02.
30. Goldstein L, Ravdin P, Gray R, Yoshizawa C, Childs B, Rowley S et al. Prognostic utility of the 21-gene assay compared with Adjuvant! in hormone receptor (HR) positive operable breast cancer with 0-3 positive axillary nodes treated with adjuvant chemohormonal therapy (CHT): an analysis of intergroup trial E2197. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 106(Suppl 1): S17.
31. Gregor MCM, Barlow WE, Gonzalez-Angulo AM, Rastogi P, Mamounas EP, Ganz PA et al. Phase III randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating the use of adjuvant endocrine therapy with or without one year of everolimus in patients with high-risk, hormone receptor-(HR) positive and HER2-neu-negative breast cancer: SWOG/NSABP S1207. *J Clin Oncol* 2013; 31(15 Suppl): TPS657.
32. Harbeck N, Gluz O, Hofmann D, Kreipe HH, Christgen M, Svedman C et al. Run-in phase of prospective WSG ADAPT HR+/HER2-trial demonstrates feasibility of early endocrine sensitivity prediction by Recurrence Score and conventional parameters in clinical routine. *Oncol Res Treat* 2014; 37(Suppl 1): 9.
33. Harbeck N, Hofmann D, Gluz O, Kates RE, Kummel S, Nuding B et al. ADAPT: adjuvant dynamic marker-adjusted personalized therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31(15 Suppl): TPS655.

34. Harbeck N, Meisner C, Prechtel A, Untch M, Selbmann HK, Sweep F et al. Level-I evidence for prognostic and predictive impact of uPA and PAI-1 in node-negative breast cancer provided by second scheduled analysis of multicenter Chemo-N0 therapy trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69(3): 213-213.
35. Hayes. Gene expression profiling for prognosis of recurrence of primary breast cancer. Lansdale: Hayes; 2008.
36. Hayes. MammaPrint for prognosis of breast cancer recurrence. Lansdale: Hayes; 2011.
37. Hayes. MammaPrint for prognosis of breast cancer recurrence. Lansdale: Hayes; 2013.
38. Hayes. Mammostrat for prognosis of breast cancer recurrence. Lansdale: Hayes; 2012.
39. Hayes. Oncotype DX for prognosis of breast cancer recurrence. Lansdale: Hayes; 2010.
40. Hayes. Oncotype DX for the prediction of recurrence of invasive breast cancer. Lansdale: Hayes; 2012.
41. Hisamatsu Y, Tokunaga E, Akiyoshi S, Okada S, Yamashita N, Oki E et al. The expression of GATA-3 and FOXA1 in breast cancer: the biomarkers of hormone sensitivity in luminal-type tumors. *J Clin Oncol* 2011; 29(15 Suppl).
42. Jaggi R, Quabius S, Krupp G. A case study: Molecular profiling of breast cancer from formalin-fixed, archival material-gene expression profiles from FFPE samples with improved RNA decrosslinking technology. *J Biomol Tech* 2011; 22(Suppl): S45.
43. Janicke F, Thomssen C, Prechtel A, Graeff H, Meisner C, Selbmann H. Interim-analysis of a randomized trial on risk-adapted adjuvant chemotherapy in node-negative breast cancer patients guided by the prognostic factors UPA and PAI-1. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000; 126(Suppl 1): R21.
44. Karn T, Hatzis C, Symmans F, Pusztai L, Ruckhaberle E, Schmidt M et al. SET index predicts response to endocrine therapy rather than prognosis independently of other genomic signatures in a blinded validation study. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P2-10-17.
45. Karn T, Hatzis C, Symmans WF, Pusztai L, Ruckhaberle E, Schmidt M et al. Independent blinded validation of the genomic index of sensitivity to endocrine therapy (SET). *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 2): ii18.
46. Larsen MS, Bjerre KD, Laenkholm AV, Giobbie Hurder A, Ejlertsen B, Lykkesfeldt AE et al. Bcl-2 as a prognostic marker in breast cancer patients receiving endocrine therapy. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P2-12-08.
47. Linderholm B, Klintman M, Ferno M, Grabau D, Look MP, Bendahl PO et al. Triple negative breast cancer: prognostic implications of factors involved in angiogenesis and invasion in node-negative patients. *Eur J Cancer* 2014; 50(Suppl 2): S199.
48. Lisette SS, Yao K, Turk M, Kaul K, Weaver JE, De Snoo F et al. Molecular subtyping using MammaPrint and BluePrint as an outcome predictor in 180 U.S. breast cancer (BC) patients. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl): 577.

49. London S. PAM50 predicts metastasis in early node-positive disease. *Oncology Report* 2013; 9(August): 5.
50. Lyng MB, Laenkholm AV, Tan Q, Vach W, Gravgaard KH, Knoop A et al. Gene expression profile that predict outcome of tamoxifen-treated estrogen receptor-positive high-risk, primary breast cancer patients: a DBCG study. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P4-09-04.
51. Makinen E. Gene expression profiling tests for breast cancer [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 27.02.2015].
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32010001443/frame.html>.
52. Martinez-Ferez I, Marquez-Peláez S, Romero-Tabares A, Beltrán-Calvo C. Prognostic genomic tests in breast cancer: clinical utility, efficiency and impact on clinical decision making. *Eur J Cancer* 2014; 50(Suppl 2): S200.
53. Mazouni C, Spyrtos F, Romain S, Fina F, Bonnier P, Ouafik L et al. A nomogram to predict prognosis in node-negative breast carcinoma. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P4-09-29.
54. National Horizon Scanning Centre. MammaPrint (gene test) for breast cancer - prognostic test: horizon scanning technology briefing [online]. In: Health Technology Assessment Database. [Zugriff: 27.02.2015].
URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clhta/articles/HTA-32008100372/frame.html>.
55. Niikura N, Iwamoto T, Masuda S, Kumaki N, Shirane M, Mori K et al. Immunohistochemical Ki67 labeling index has a similar proliferation predictive power as various first-generation gene signatures in breast cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 9): ix112.
56. Nijenhuis MV, Drukker CD, Elias SG, Wesseling J, Bartelink H, Whitworth P et al. The 70-gene signature predicts the risk of locoregional recurrence after adequate breast surgery. *Eur J Cancer* 2013; 49(Suppl 2): S400.
57. Nitz U, Gluz O, Krepe H, Liedtke B, Aktas B, Henschel S et al. First interim toxicity analysis of the randomized phase III WSG plan B trial comparing 4xEC-4xDoc versus 6xTC in breast cancer patients with HER2 negative breast cancer (BC). *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P5-18-03.
58. Park YH, Im SA, Cho EY, Ahn JH, Woo SY, Kim S et al. Validation and comparison of CS-IHC4 score with a nomogram based on Ki67 index, Adjuvant! Online and St. Gallen risk stratification to predict recurrence in early Hormone Receptor (HR)-positive breast cancers. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P2-05-20.
59. Patani N, Jiang WG, Newbold RF, Mokbel K. Prognostic utility of histone modifier gene expression profiles in human breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P1-05-05.

60. Rakha E, Soria D, Lemetre C, Green A, Powe D, Nolan C et al. Nottingham prognostic index plus (NPI+): a modern clinical decision-making tool in breast cancer. *J Pathol* 2013; 231(Suppl 1): S19.
61. Ramsey SD, Barlow WE, Moinpour C, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, Veenstra DL et al. Incorporating comparative effectiveness research study endpoints into the treatment for positive-node, endocrine-responsive breast cancer (RxPONDER) study. *J Clin Oncol* 2011; 29(15 Suppl): TPS101.
62. Russell CA, Stoppler MC, Rothney M, Sing AP. The 21-gene breast cancer assay in small (<1cm) tumors. *J Clin Oncol* 2014; 32(26 Suppl): 33.
63. Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Van 't Veer LJ, Rubio IT et al. Baseline results of the EORTC 10041/MINDACT TRIAL (microarray in node 0-3 positive disease may avoid chemotherapy). *Eur J Cancer* 2013; 49(Suppl 2): S464-S465.
64. Schmitt M, Kiechle M, Schwarz-Boeger U, Langer R, Nakayama S, Matsushima T et al. Clinical value of combination assay for quantitative determination of cancer biomarkers C2P and uPA/PAI-1 for disease recurrence prediction of early breast cancer patients. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P2-11-08.
65. Schnabel CA, Zhang Y, Kesty NC, Erlander MG. Prognostic utility of breast cancer index for late relapse in patients with early stage breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P2-12-12.
66. Schroeder C, Witzel I, Müller V, Wirtz R, Schumacher U, Milde-Langosch K. Prognostic value of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012; 138(Suppl 1): 82-83.
67. Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, Filipits M, Dubsky P, Cowens W et al. Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of 2485 patients from the ABCSG-8 and transATAC studies using the PAM50 risk of recurrence (ROR) score. *Cancer Res* 2013; 73(24 Suppl): S6-04.
68. Sestak I, Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, Erlander M, Goss PE et al. Clinical impact of differential risk stratification by breast cancer index (BCI) versus recurrence score (RS) in HR+ early-stage breast cancer: a TransATAC study. *J Clin Oncol* 2014; 32(15 Suppl): 532.
69. SgROI D, Goss PE, Chapman JAW, Richardson E, Binns SN, Zhang Y et al. Assessment of the prognostic and predictive utility of the breast cancer index (BCI): an NCIC CTG MA.14 study. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 Suppl): 561.
70. SgROI DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Erlander MG et al. Comparative performance of breast cancer index (BCI) vs. Oncotype Dx and IHC4 in the prediction of late recurrence in hormonal receptor-positive lymph node-negative breast cancer patients: a TransATAC Study. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): S1-9.

71. SgROI DC, Sestak I, Zhang Y, Erlander MG, Schnabel CA, Goss PE et al. Evaluation of prognostic and predictive performance of breast cancer index and its components in hormonal receptor-positive breast cancer patients: a TransATAC study. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P2-10-15.
72. Sparano JA, Goldstein LJ, Davidson NE Jr, Sledge GW, Gray R. Topoisomerase 2 alpha (TOP2A) RNA expression provides prognostic information in hormone receptor positive breast cancer that is complementary to a simulated algorithm for recurrence score. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P2-12-13.
73. Stein R, Makris A, Hughes-Davies L, Campbell AF, Marshall A, Bartlett JMS et al. OPTIMA prelim: optimal personalized treatment of early breast cancer using multiparameter tests. *J Clin Oncol* 2013; 31(15 Suppl): TPS656.
74. Szasz A, Li Q, Sztupinszki Z, Tokes AM, Szekely B, Szendroi M et al. Gene expression signature topfox reflecting chromosomal instability refines prediction of prognosis in grade 2 breast cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47(Suppl 1): S180.
75. Tang P, Chen H, Wang J, Skinner K, Shayne M, Ling M et al. Modified mace equations predict clinical outcome for breast cancer patients. *Lab Invest* 2015; 95(Suppl 1): 69A.
76. Van den Eynden GG, Van Laere SJ, Smid M, Martens JW, Foekens JA, Vermeulen PB et al. The presence of a fibrotic focus adds significant prognostic information to the prognostic 76-gene relapse score in lymph node negative breast cancer. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P5-14-14.
77. Viale G, Bogaerts J, Van't Veer L, Rutgers E, Piccart M, De Snoo F et al. High concordance of protein (by IHC), gene (by FISH; HER-2 only) and microarray readout (by TargetPrint) of ER/PR/HER2: results from the MINDACT trial. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): P1-07-06.
78. Vollan HKM, Rueda OM, Borresen-Dale AL, Aparicio S, Caldas C. A tumor DNA complexity index is an independent predictor of survival in a dataset of 1950 breast cancers: a METABRIC group study. *Cancer Res* 2012; 72(24 Suppl): P2-10-20.
79. Witzel I, Milde-Langosch K, Schmidt M, Karn T, Rody A, Wirtz R et al. Role of uPA and PAI-1 mRNA expression as prognostic factors in molecular subtypes of breast cancer. *Cancer Res* 2013; 73(24 Suppl): P6-06-44.
80. Yang HH, Lee MP. Robust feature selection and gene committee predictor for breast cancer patient survival prediction. *Cancer Res* 2014; 74(19 Suppl): 4125.
81. Yao K, Turk M, Goldschmidt R, Kaul K, Stork-Sloots L, De Snoo F et al. MammaPrint as a predictor of local-regional recurrence: findings from a United States early-stage breast cancer patient cohort. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(Suppl 2): 128.
82. Yao K, Turk M, Kaul K, Weaver J, De Snoo F, Stork-Sloots L et al. Molecular subtyping using MammaPrint and Blueprint as an outcome predictor in U.S. breast cancer (BC) patients. *J Clin Oncol* 2012; 30(27 Suppl): 9.

83. Yao K, Turk M, Kaul K, Wesseling J, Stork-Sloots L, De Snoo F et al. MammaPrint and BluePrint in early breast cancer: clinical implications of prognostic stratification and molecular subtyping. *Cancer Res* 2013; 73(24 Suppl): P2-11-23.

84. Zardavas D, Fumagalli D, Borwn DN, Desmedt C, Metzger-Filho O, Piccart M et al. Understanding the biology and prognosis of PIK3CA gene mutations in primary breast cancer using gene expression profiling: a pooled analysis. *Cancer Res* 2013; 73(24 Suppl): P2-11-02.

85. Zhang Y, Schnabel CA, Schroeder B, Jerevall PL, Jankowitz RC, Stal O et al. Prediction of early and late distant recurrence in early-stage breast cancer with Breast Cancer Index. *J Clin Oncol* 2013; 31(15 Suppl): 594.

A.6.2.4 Liste der ausgeschlossenen Dokumente aus den durch den G-BA übermittelten Unterlagen (Prognosestudien)

Nicht E1 (Population)

1. Martin M, Brase JC, Perou CM, Ruiz A, Prat A, Weber KE et al. Comparison of PAM50 risk of recurrence (ROR) scores with EndoPredict for predicting risk of distant metastasis in ER+/HER2-, early node-positive breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy: a GEICAM/ 9906 sub-study. *Cancer Res* 2013; 73(24 Suppl): P2-11-06.

Nicht E2 (Index-Biomarker)

1. Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, Darby S et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793): 771-784.

Nicht E4 (Studientyp)

1. Dowsett M, Pineda S, Cuzick J. Reply to M. Rosman et al. *J Clin Oncol* 2010; 28(31): e648.

2. Ettl J, Grosse-Lackmann K, Hapfelmeier A, Klein E, Paepke S, Petry C et al. Prospective comparison of uPA/PAI-1 and EndoPredict-clin score in the management of primary ER-positive, HER2-negative breast cancer: impact on risk stratification and treatment decisions. *J Clin Oncol* 31(15 Suppl): 581.

3. National Institute for Health and Care Excellence. Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in early breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat. London: NICE; 2013. (NICE Diagnostics Guidances; Band 10).

URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/dg10/resources/gene-expression-profiling-and-expanded-immunohistochemistry-tests-for-guiding-adjuvant-chemotherapy-decisions-in-early-breast-cancer-management-mammaprint-oncotype-dx-ihc4-and-mammostrat-1053623071429>.

Nicht E5 (Vollpublikation)

1. Produktdokumentation zur CE-Markierung des EndoPredicts.

2. Albain K, Barlow W, Shak S, Hortobagyi GN, Livingston R, Yeh I et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal, node-positive, ER-positive breast cancer (S8814, INT0100). *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(3): 585.
3. Gluz O, Hofmann D, Kates RE, Harbeck N, Nitz U. ADAPT: Adjuvant Dynamic marker-Adjusted Personalized Therapy trial optimizing risk assessment and therapy response prediction in early breast cancer [Poster]. 35th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; 04.-08.12.2012; San Antonio, USA.
4. Gluz O, Kreipe H, Degenhardt T, Kates R, Christgen M, Liedtke C et al. Prospective comparison of risk assessment tools in early breast cancer (recurrence score, uPA/PAI-1, central grade, and luminal subtypes): final correlation analysis from the phase III WSG-Plan B trial. *Cancer Res* 2011; 71(24 Suppl): S4-3.
5. Liebermann N, Baehner R, Soussan-Gutmann L, Klang S, Yoshizawa C, Shak S et al. Evaluation of recurrence score and traditional clinicopathologic assessments in a large estrogen receptor-positive, lymph node-negative patient cohort [Poster]. ASCO Annual Meeting; 03.-07.06.2011; Chicago, USA.
6. Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, Zhang Y, Schnabel CA, Erlander MG et al. Comparative performance of breast cancer index (BCI) vs. Oncotype Dx and IHC4 in the prediction of late recurrence in hormonal receptor-positive lymph node-negative breast cancer patients: a TransATAC Study. *Cancer Res* 72(24 Suppl): 92s-93s.
7. Shivers SC, Clark L, Esposito N, Howard N, King J, Acs G et al. Direct comparison of risk classification between MammaPrint, Oncotype DX and MammoStrat assays in patients with early stage breast cancer. *Cancer Res* 2013; 73(24 Suppl): P6-06-02.
8. Shivers SC, Vice M, Glancy J, Esposito N, Acs G, Vrcelj V et al. Molecular Subtypes of cases discordant between risk classification assays in patients with ER+, N0-N1 breast cancer [online]. In: 31st Annual Miami Breast Cancer Conference; 06.-09.03.2015; Miami, USA. URL: http://health.usf.edu/nocms/publicaffairs/now/pdfs/Miami%20Breast%20CC_Cox_Shivers_poster%20abstract.pdf.

A.7 Studiendesigns

Im Folgenden werden die Studiendesigns beschrieben, die sich dazu eignen können, den Nutzen und ggf. den Zusatznutzen einer markerbasierten Strategie zur Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie zu evaluieren [10,37,38,72].

Interaktionsdesign (Marker by Treatment Interaction Design)

Bei dem Interaktionsdesign handelt es sich in seiner klassischen Form um ein Studiendesign zum Therapievergleich, bei dem zwar bei allen Patientinnen zu Studienbeginn die Biomarker-Ausprägungen bestimmt werden, die Testergebnisse jedoch erst nach Studienende für die Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Marker-Ausprägung und Therapie herangezogen werden [10,37,38]. Die Zuteilung zur Behandlung erfolgt zufällig und unabhängig vom Testergebnis (siehe Abbildung 9).

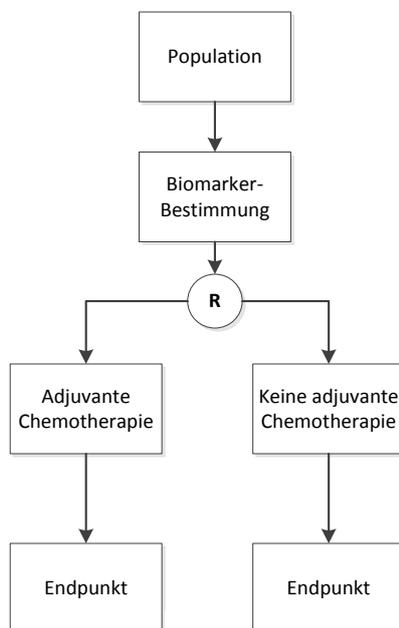


Abbildung 9: Interaktionsdesign

Bei diesem Design kann ein Nutzen einer biomarkerbasierten Entscheidungsstrategie gegeben sein, wenn eine Wechselwirkung (Interaktion) zwischen dem Testergebnis und der Therapie besteht. In diesem Design können auch mehrere Biomarker verglichen werden. Grundsätzlich ist für die Nutzenbewertung auch ein prospektiv-retrospektives Studiendesign nach Simon et al. [36] an archivierten Tumorproben geeignet.

Strategiedesign (Marker-Based Strategy Design)

Bei diesem Studiendesign werden die Patientinnen zufällig einer markerbasierten Therapie oder aber einer auf einem anderen Marker basierenden Therapie oder vom Marker unabhängigen Therapie zugeteilt [10,37,38,72].

Über dieses Design kann ein (Zusatz-)Nutzen für die Bestimmung der Biomarker abgeleitet werden. Der Vorteil dieses Designs im Vergleich zum Interaktionsdesign ist, dass die gesamte diagnostisch-therapeutische Kette untersucht werden kann. Außerdem kann in diesem Design untersucht werden, welche weiteren (Neben-)Wirkungen, unabhängig von der gewählten Therapie, die Durchführung des Tests auf die Patientinnen hat (zum Beispiel Angst vor einem Rezidiv bei entsprechendem Markerlevel) [73].

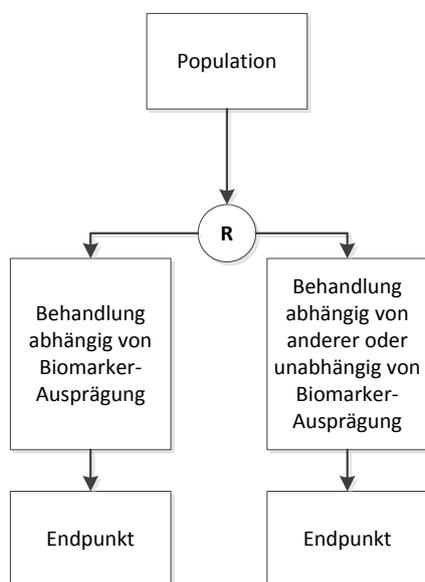


Abbildung 10: Strategiedesign

Anreicherungsdesign

Anreicherungsdesigns (Targeted oder Enrichment Designs) im Kontext dieser Untersuchung basieren auf der Annahme, dass eine Teilpopulation der Patientinnen die adjuvante Chemotherapie nicht benötigt, also nicht von ihr profitiert. Der Biomarker wird bei diesem Design bei allen Patientinnen bestimmt und nur eine Teilpopulation der Patientinnen mit einer bestimmten Marker-Ausprägung wird in die Studie eingeschlossen (siehe Abbildung 11).

Dieses Studiendesign eignet sich in erster Linie dazu, patientenrelevante Endpunkte innerhalb der Teilpopulation der Patientinnen mit einer bestimmten Marker-Ausprägung zu bestimmen [38], selbst wenn auch für die nicht randomisierte Teilpopulation Daten zu patientenrelevanten Endpunkten erhoben werden.

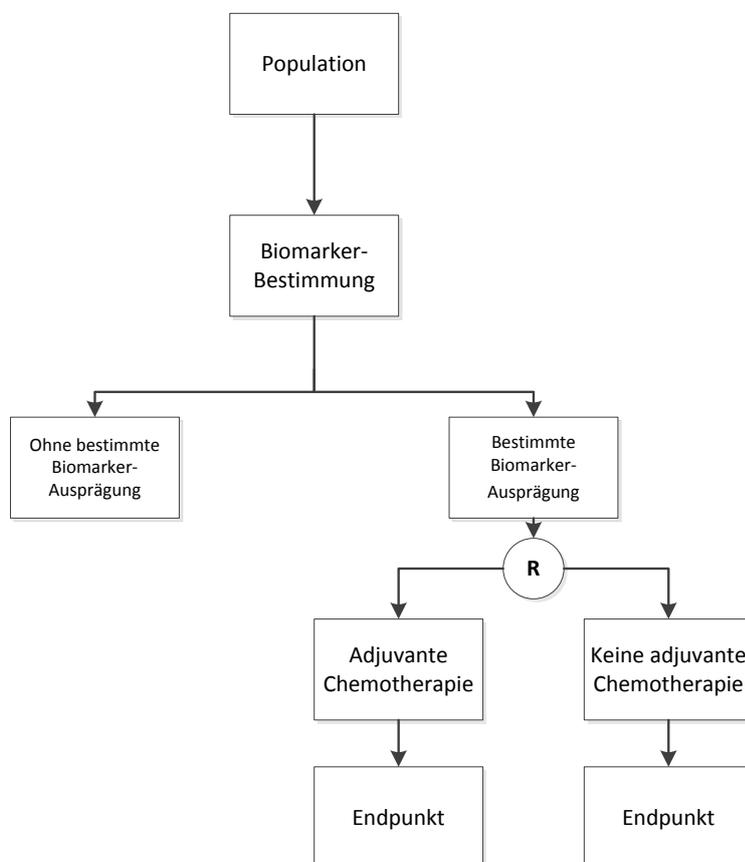


Abbildung 11: Anreicherungsdesign

A.8 Konkordanzstudie

Konkordanzstudien im Kontext dieser Untersuchung sind Querschnittsstudien oder Kohortenstudien mit entsprechenden Querschnittsauswertungen. Die Biomarkerausprägungen werden bei allen Patientinnen bestimmt und anschließend wird (für jeweils 2 Biomarker) die Übereinstimmung der biomarkerbasierten Therapieempfehlungen mittels sowohl positiver als auch negativer Übereinstimmung (Anteil der Index-Biomarker Positiven / Negativen an Referenz-Biomarker Positiven / Negativen) untersucht (siehe Abbildung 12).

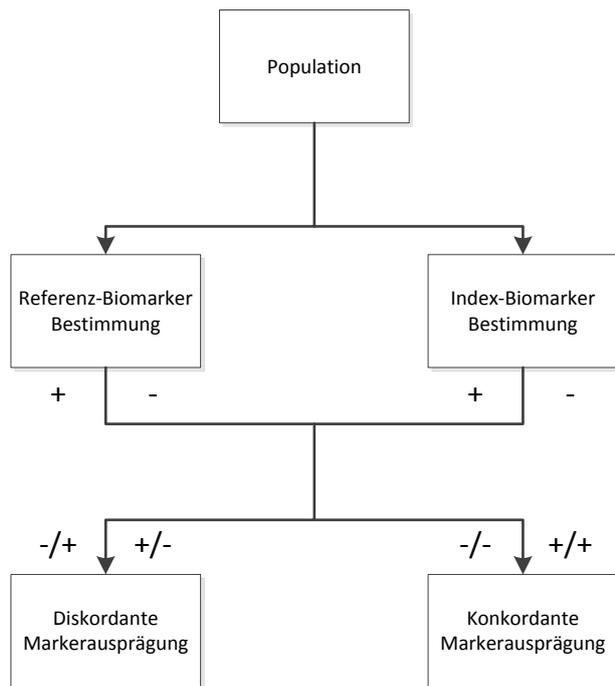


Abbildung 12: Konkordanzstudie

A.9 Liste verfügbarer biomarkerbasierter Tests (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Produktname	Breast Cancer Index
Hersteller	bioTheranostics, Inc.
Verfahren / Technik	RT-PCR Kombination aus dem Theros index (2 Gene) und dem Theros Molecular grade Index (5 Gene)
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	Negative Lymphknoten, ER-positiv

Produktname	EndoPredict
Hersteller	Sividon Diagnostics GmbH
Verfahren / Technik	Genexpressionsanalyse mittels RT-PCR 12 Gene (8 krankheitsrelevante Gene, 3 RNA-Normalisierungsgene, 1 DNA-Referenz) „EPclinScore“: etablierte klinische Prognosefaktoren Tumorgröße und Lymphknotenstatus kombiniert mit dem EndoPredict-Score
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Stanzbiopsie oder formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER-positiv, HER2/neu-negativ, 0-3 positive Lymphknoten, G1-3, T1-3

Produktname	Femtele
Hersteller	Sekisui Diagnostics
Verfahren / Technik	ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) Bestimmung der uPA (Urokinase-Typ Plasminogen Aktivator) und PAI-1 (Plasminogen Aktivator Inhibitor-1) Werte
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER-positiv, 0-3 positive Lymphknoten, HER2/neu-negativ, T1-T2

Produktname	MammaPrint (zusätzlich BluePrint, TargetPrint möglich)
Hersteller	Agendia, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Microarray Genexpressionsanalyse oder RT-qPCR ▪ 70 Gene
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches oder formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv oder -negativ, 0-3 positive Lymphknoten, T1-T2

Produktname	Mammostrat
Hersteller	Clariant Diagnostic Services, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunhistochemisches Assay ▪ 5 Gene
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv, 0-3 positive Lymphknoten, T1-T2 (< 3 cm), M0

Produktname	Oncotype DX
Hersteller	Genomic Health, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Genexpressionsanalyse mittels RT-PCR ▪ 21 Gene (16 krankheitsrelevante Gene, 5 Normalisierungsgene)
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Gewebeblock oder 6 Schnitte formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Zentrallabor des Herstellers
Indikation und Population	ER-positiv, 0-3 positive Lymphknoten

Produktname	Prosigna Breast Cancer Prognostic Gene Signature
Hersteller	NanoString Technologies, Inc.
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ nCounter Genexpressionsanalyse ▪ 58 Gene (50 krankheitsrelevante Gene, 8 Normalisierungsgene) ▪ Bestimmung von intrinsischen Subtypen Luminal A, Luminal B, Her2-enriched und Basal-like ▪ Risk Of Recurrence Score: Der Score kombiniert Genexpressionsdaten, Tumorgroße und Lymphknotenstatus
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Formalinfixiertes und paraffineingebettetes Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER- und / oder PR-positiv, 0-3 positive Lymphknoten, T1-T2

Produktname	Radox BCA (Breast Cancer Array)
Hersteller	Radox Laboratories Limited
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Microarray-Genexpressionsanalyse ▪ 23 Gene ▪ Bestimmung von Basal-Typ, Luminal Typ, ErbB2 Typ
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches Tumorgewebe
Labor	Qualifizierte Molekular-Pathologie vor Ort
Indikation und Population	ER-positiv oder -negativ, 0-3 positive Lymphknoten

Produktname	Rotterdam 76 gene signature
Hersteller	Janssen Diagnostics, LLC
Verfahren / Technik	<ul style="list-style-type: none">▪ Microarray Genexpressionsanalyse▪ 76 Gene (60 Gene in ER-positiven Tumoren und 16 Gene in ER negativen Tumoren)
Anforderungen an das zu untersuchende Gewebe	Frisches Tumorgewebe
Labor	Nicht spezifiziert
Indikation und Population	Negative Lymphknoten

A.10 Annahme eines Grenzwerts für das 10-Jahres-Rezidivrisiko

Eine Chemotherapie hat das Ziel, Rezidive zu verhindern und die Mortalität zu senken. Es ist daher plausibel, dass bei einem sehr geringen Ausgangsrisiko die Chemotherapie kaum einen Nutzen erzielen kann. In der Erörterung des vorläufigen Berichtsplans wurde von den Stellungnehmenden eine Grenze von 10 % für das 10-Jahres-Rezidivrisiko genannt, ab dem eine Chemotherapie nicht mehr empfohlen wird. Diese Grenze berücksichtigt chemotherapiebedingte SUEs (Angabe in der Erörterung: 3 %) und geht davon aus, dass durch die Chemotherapie das Rezidivrisiko um 30 % gesenkt wird (Angabe in der Erörterung). Bei einem Rezidivrisiko von 10 % würde der Nutzen der Chemotherapie in etwa dem Schaden durch SUEs entsprechen, bei einem niedrigeren Risiko würde der Schaden unter den oben genannten Annahmen den Nutzen überwiegen (Angabe in der Erörterung). Um auch die Effekte auf die Gesamtmortalität zu berücksichtigen, werden anhand von Annahmen vereinfachte Szenarien modelliert, um einen Grenzwert für die Nutzenbewertung in diesem Bericht festzulegen.

Die Festlegung des Grenzwerts ist mit der Schwierigkeit verbunden, die angenommene Reduktion von Mortalität bzw. Rezidiven einerseits (Nutzen) und die angenommene Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen der Chemotherapie andererseits (Schaden) gegeneinander abzuwägen. Die Annahmen sind angelehnt an publizierte Punktschätzungen ohne Berücksichtigung der Schätzunsicherheit. Die Zeit bis zum Eintreten des jeweiligen Ereignisses bleibt ebenfalls unberücksichtigt.

Das Modell basiert auf den folgenden stark vereinfachten Annahmen:

- Die Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv innerhalb von 10 Jahren sei bei testnegativen Patientinnen 10 %, 5 %, 2,5 % oder 1 %.
- Das Gesamtmortalitätsrisiko stehe in einem Verhältnis von 65 % zum Rezidivrisiko (basierend auf 5-Jahres-Raten; von R. Kreienberg zur Verfügung gestellte unpublizierte Subgruppenanalyse aus [8]), betrage also korrespondierend zum Rezidivrisiko 6,5 %, 3,25 %, 1,625 % oder 0,65 %. Das Verhältnis von Rezidiv- und Mortalitätsrisiko wird als konstant angenommen.
- Eine Chemotherapie verringere das Rezidivrisiko (und damit auch das Gesamtmortalitätsrisiko) in der Zielpopulation um 20 %, da die oben genannte Verringerung um 30 % nicht in der hier relevanten Subgruppe zu erwarten ist.
- Das Risiko für chemotherapiebedingte zusätzliche Hospitalisierungen und Notaufnahmebesuche innerhalb von 12 Monaten nach Diagnose betrage 10 % [74].
- Diese Wahrscheinlichkeiten seien in allen Subgruppen, stratifiziert nach Ausgangsrisiken, konstant.

- Bei Rezidiv werde eine (ggf. erneute) Chemotherapie durchgeführt. In diesem Fall werden dieselben Annahmen bezüglich der Wahrscheinlichkeit für oben genannte Ereignisse nach einer Chemotherapie getroffen.
- Das Risiko für chemotherapiebedingte Mortalität ist dabei bereits in der Veränderung der Gesamtmortalität enthalten.

Bei einer angenommenen Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv in 10 Jahren von 10 % würden unter den genannten Annahmen bei 1000 mit Chemotherapie behandelten Patientinnen im Vergleich zu 1000 Patientinnen ohne Chemotherapie etwa 20 Rezidive und 13 Todesfälle weniger erwartet (Tabelle 22). Die erwartbare Anzahl der zusätzlichen Hospitalisierungen und Notaufnahme-Besuche durch SUEs liegt bei 98. Als Grenzwert erscheint ein Rezidivrisiko von 10 % daher angesichts der 13 vermeidbaren Todesfälle in diesem Modell als zu hoch, um davon ausgehen zu können, dass bis zu diesem Grenzwert der Schaden einer Chemotherapie ihren Nutzen überwiegt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wird für das Rezidivrisiko ein Grenzwert von 5 % festgelegt. Bei diesem Grenzwert müssten unter den genannten Annahmen von 1000 mit Chemotherapie behandelten Patientinnen im Vergleich zu 1000 Patientinnen ohne Chemotherapie 99 zusätzliche Hospitalisierungen in Kauf genommen werden, um 10 Rezidive bzw. 7 Todesfälle zu verhindern.

Tabelle 22: Angenommene Vor- und Nachteile einer Chemotherapie an 1000 Brustkrebspatientinnen zur Bestimmung eines Grenzwerts für das Rezidivrisiko

Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv in 10 Jahren	Vermiedene Rezidive	Vermiedene Todesfälle	Zusätzliche chemotherapiebedingte Hospitalisierungen
1 %	2	1,3	99,8
2,5 %	5	3,25	99,5
5 %	10	6,5	99
10 %	20	13	98

Dem hier angesetzten Modell liegt die Annahme zugrunde, dass eine Chemotherapie im Durchschnitt das Rezidivrisiko um 20 % senkt. Aktuelle Therapieregime mit Hochdosis und Kombinationen unterschiedlicher Substanzen können auch Risikoreduktionen bis zu 30 % erzielen [4]. Bei Annahme einer höheren Effektivität erhöhten sich die vermiedenen Todesfälle und Rezidive entsprechend. Bei Annahme unveränderter Häufigkeiten von Hospitalisierungen und Notaufnahme-Besuchen müsste der Grenzwert entsprechend nach unten korrigiert werden (also zum Beispiel 2,5 % 10-Jahres-Rezidivrisiko als Grenzwert).

Bei der Festlegung eines Grenzwerts sind neben Abwägungen zu Nutzen und Schaden einer Chemotherapie auch Entscheidungsmuster und Präferenzen von betroffenen Frauen zu berücksichtigen. Hier ist zu beachten, dass der für Patientinnen akzeptable Grenzwert vermutlich sehr niedrig angesetzt werden muss, worauf ausgewählte Daten zu

Patientenpräferenzen bezüglich adjuvanter Chemotherapie bei Brustkrebs hinweisen [75]. Gespräche mit Betroffenen haben zudem ergeben, dass ihnen eine hohe Sicherheit der Aussage des Testergebnisses sehr wichtig ist.

Der vorgeschlagene Grenzwert von 5 % ist daher als die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls (KI) zu verstehen (das heißt, das Rezidivrisiko liegt mit hoher Sicherheit unter 5 %) und nicht als Grenzwert für den Punktschätzer (das heißt, das Rezidivrisiko läge im Durchschnitt unter 5 %). Um von einem Nutzen des Tests auszugehen, muss dieser also in der Lage sein, Patientinnen zu identifizieren, deren Rezidivrisiko mit hoher Wahrscheinlichkeit niedriger ist als 5 % (obere KI-Grenze, aufgrund der einseitigen Fragestellung als einseitiges 95 %-KI).

Anteil testnegativer Patientinnen

Der Test muss in der Lage sein, einen relevanten Anteil an Patientinnen unterhalb des festgelegten Grenzwerts von 5 % zu erkennen (Anteil der testnegativen Patientinnen), um von einem relevanten Effekt für die Zielpopulation ausgehen zu können. Eine rechnerische Abschätzung dieses Grenzwertes ist nicht möglich. Bei einem Rezidivrisiko von ca. 20 % (in 10 Jahren) ohne Chemotherapie in der betreffenden Population (nach einer von R. Kreienberg zur Verfügung gestellten unpublizierten Subgruppenanalyse) erscheint jedoch im Rahmen der vorliegenden Fragestellung ein Anteil von mindestens 15 % testnegativer Patientinnen angemessen. Die untere Grenze eines 95 %-KI (einseitiges KI) muss also im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung oberhalb von 15 % liegen.

A.11 Suchstrategien

A.11.1 Suchstrategien für RCTs

A.11.1.1 Suchstrategien in bibliografischen Datenbanken

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 July 28

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [76] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [76] – High sensitivity strategy
- Systematische Übersicht: Wong [76] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [76] – High sensitivity strategy

#	Searches
1	Gene Expression Profiling/
2	(gene* adj3 expression* adj5 (signature* or profil*)).ab,ti.
3	(immunohistochemi* adj3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)).ab,ti.
4	Mammaprint*.ab,ti.
5	("70" adj1 gene* adj5 (signatur* or profil*)).ab,ti. [Mammaprint]
6	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).ab,ti.
7	Endopredict*.ab,ti.
8	Breast Cancer Index*.ab,ti.
9	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*).ab,ti.
10	(76 gene* adj5 signatur*).ab,ti.
11	(Randex or "Breast Cancer Array").ab,ti.
12	((gene* or genomic*) adj3 grade index).ab,ti.
13	Mammostrat*.ab,ti.
14	or/1-13
15	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
16	exp Breast cancer/
17	or/15-16
18	random*.tw.
19	clinical trial*.mp.
20	exp health care quality/
21	or/18-20

#	Searches
22	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
23	or/21-22
24	and/14,17,23
25	24 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations July 28, 2015
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to July Week 3 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update July 28

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [76] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Lefebvre [77] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Gene Expression Profiling/
2	(gene* adj3 expression* adj5 (signature* or profil*)).ab,ti.
3	(immunohistochemi* adj3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)).ab,ti.
4	Mammaprint*.ab,ti.
5	("70" adj1 gene* adj5 (signatur* or profil*)).ab,ti. [Mammaprint]
6	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).ab,ti.
7	Endopredict*.ab,ti.
8	Breast Cancer Index*.ab,ti.
9	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*).ab,ti.
10	(76 gene* adj5 signatur*).ab,ti.
11	(Randex or "Breast Cancer Array").ab,ti.
12	((gene* or genomic*) adj3 grade index).ab,ti.
13	Mammostrat*.ab,ti.
14	or/1-13
15	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
16	Breast Neoplasms/

#	Searches
17	or/15-16
18	randomized controlled trial.pt.
19	controlled clinical trial.pt.
20	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
21	drug therapy.fs.
22	or/18-21
23	exp animals/ not humans.sh.
24	22 not 23
25	meta analysis.mp.pt.
26	search*.tw.
27	review.pt.
28	or/25-27
29	24 or 28
30	and/14,17,29

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (gene[TIAB] AND expression*[TIAB] AND (signature*[TIAB] OR profil*[TIAB]))
#2	Search (immunohistochemi*[TIAB] AND (marker*[TIAB] OR biomarker*[TIAB] OR test[TIAB] OR assay*[TIAB]))
#3	Search Mammaprint*[TIAB]
#4	Search (70 gene[TIAB] AND (signatur*[TIAB] OR profil* [TIAB]))
#5	Search (Oncotype*[TIAB] OR 21 gene[TIAB] OR recurrence score[TIAB])
#6	Search Endopredict*[TIAB]
#7	Search Breast Cancer Index*[TIAB]
#8	Search (pam50[TIAB] OR pam 50[TIAB] OR 50 gene[TIAB] OR Breast Cancer Prognostic Gene Signature*[TIAB])
#9	Search (76 gene[TIAB] AND signatur*[TIAB])

Search	Query
#10	Search Radox
#11	Search ((gene[TIAB] OR genomic*[TIAB]) AND grade index[TIAB])
#12	Search Mammostrat*[TIAB]
#13	Search (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12)
#14	Search ((breast[TIAB] AND cancer*[TIAB]) OR breast cancer)
#15	Search (#13 AND #14)
#16	Search (#15 not medline[sb])
#17	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#18	Search (meta analysis[tiab] or review[tiab] or search*[tiab])
#19	Search (#16 AND (#17 OR #18))

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 7 of 12, July 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 6 of 12, June 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effects: Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 2 of 4, April 2015

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Gene Expression Profiling] explode all trees
#2	(gene* near/3 expression* near/5 (signature* or profil*))
#3	(gene* near/3 expression* near/5 (signature* or profil*)):ab,ti
#4	(immunohistochemi* near/3 (marker* or biomarker* or test* or assay*))
#5	(immunohistochemi* near/3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)):ab,ti
#6	Mammaprint*
#7	Mammaprint*:ab,ti
#8	(70 near/1 gene* near/5 (signatur* or profil*))
#9	(70 near/1 gene* near/5 (signatur* or profil*)):ab,ti
#10	(Oncotype* or "21 gene" or recurrence score)
#11	(Oncotype* or "21 gene" or recurrence score):ab,ti
#12	Endopredict*
#13	Endopredict*:ab,ti
#14	"Breast Cancer Index"
#15	"Breast Cancer Index":ab,ti

ID	Search
#16	(pam50 or "pam 50" or "50 gene" or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*)
#17	(pam50 or "pam 50" or "50 gene" or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*):ab,ti
#18	(76 gene* near/5 signatur*)
#19	(76 gene* near/5 signatur*):ab,ti
#20	Randex or "Breast Cancer Array"
#21	(Randex or "Breast Cancer Array"):ab,ti
#22	((gene* or genomic*) near/3 grade index)
#23	((gene* or genomic*) near/3 grade index):ab,ti
#24	Mammostrat*
#25	Mammostrat*:ab,ti
#26	#1 or #2 or #4 or #6 or #8 or #10 or #12 or #14 or #16 or #18 or #20 or #22 or #24
#27	#1 or #3 or #5 or #7 or #9 or #11 or #13 or #15 or #17 or #19 or #21 or #23 or #25
#28	breast near/3 cancer*
#29	(breast near/3 cancer*):ab,ti
#30	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees
#31	#28 or #30
#32	#29 or #30
#33	#26 and #31 Publication Year from 2014 to 2015, in Other Reviews and Technology Assessments
#34	#27 and #32 Publication Year from 2014 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
#35	#33 or #34

Update Recherche uPA/PAI

1. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- Embase 1974 to 2015 August 31

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [76] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [76] – High sensitivity strategy

#	Searches
1	urokinase/
2	plasminogen activator inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	exp breast cancer/
8	(breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)).ab,ti.
9	or/7-8
10	random*.tw.
11	clinical trial*.mp.
12	exp health care quality/
13	or/10-12
14	(meta analysis or systematic review or MEDLINE).tw.
15	6 and 9 and (13 or 14)
16	15 not medline*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) 1946 to August Week 3 2015
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations August 31 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update August 31, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematische Übersicht: Wong [76] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity
- RCT: Lefebvre [77] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	Urokinase-Type Plasminogen Activator/
2	Plasminogen Activator Inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.

#	Searches
6	or/1-5
7	exp Breast Neoplasms/
8	(breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)).ab,ti.
9	or/7-8
10	and/6,9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14
16	(animals not (humans and animals)).sh.
17	15 not 16
18	meta analysis.mp,pt.
19	search*.tw.
20	review.pt.
21	or/18-20
22	10 and (17 or 21)

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search (urokinase[TIAB] AND plasminogen[TIAB] AND activat*[TIAB])
#2	Search (plasminogen[TIAB] AND activator[TIAB] AND inhibitor*[TIAB])
#3	Search (upa[TIAB] OR pai-1[TIAB])
#4	Search (#1 OR #2 OR #3)
#5	Search (breast[TIAB] AND (cancer*[TIAB] OR carcinom*[TIAB] OR tumor*[TIAB]))
#8	Search (clinical trial*[tiab] or random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[ti])
#9	Search (meta analysis[tiab] or review[tiab] or search*[tiab])
#10	Search (#8 OR #9)

Search	Query
#11	Search (#4 AND #5 AND #10)
#12	Search (#11 NOT medline[sb])

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 8 of 12, August 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials, Issue 8 of 12, August 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effects, Issue 2 of 4, April 2015
- Health Technology Assessment Database, Issue 3 of 4, July 2015

ID	Search
#1	[mh "Urokinase-Type Plasminogen Activator"]
#2	[mh "Plasminogen Activator Inhibitor 1"]
#3	urokinase near/3 plasminogen activat*
#4	plasminogen activator inhibitor*
#5	"upa" or "pai-1"
#6	{Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, #1-`#5}
#7	[mh "Breast Neoplasms"]
#8	breast and (cancer* or carcinom* or tumor*)
#9	#7 or #8
#10	#6 and #9 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

A.11.1.2 Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
breast cancer AND (Mammaprint OR "70 gene" OR Oncotype OR "21 gene" OR "recurrence score" OR Endopredict OR "Breast Cancer Index" OR pam50 OR "pam 50" OR "breast cancer prognostic gene signature" OR "76 gene" OR Randox OR "Breast cancer array" OR "gene grade index" OR "genomic grade index" OR Mammostrat)

Suchstrategie

breast cancer AND (biomarkers OR gene expression OR Immunohistochemistry) AND (prognostic OR predictive OR prognosis OR prediction OR predicting)

Suchstrategie

(urokinase plasminogen activator OR upa OR pai-1 OR Plasminogen activator inhibitor) AND breast cancer

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization**

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie

Mammaprint OR 70 gene OR Oncotype OR 21 gene OR recurrence score OR Endopredict OR Breast Cancer Index OR pam50 OR pam 50 OR breast cancer prognostic gene signature OR 76-gene OR Randox OR Breast cancer array OR gene grade index OR genomic grade index OR Mammostrat

Suchstrategie

gene expression AND breast cancer OR immunohistochemistry AND breast cancer OR biomarkers AND breast cancer

Suchstrategie

urokinase plasminogen activator AND breast cancer OR Plasminogen activator inhibitor AND breast cancer OR upa* AND breast cancer OR pai-1* AND breast cancer

3. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(Mammaprint OR "70 gene" OR Oncotype OR "21 gene" OR "recurrence score" OR Endopredict OR "Breast Cancer Index" OR pam50 OR "pam 50" OR "breast cancer prognostic gene signature" OR "76 gene" OR Randox OR "Breast cancer array" OR "gene grade index" OR "genomic grade index" OR Mammostrat) AND breast cancer

Suchstrategie
((gene expression) OR immunohistochemistry OR (biomarkers)) AND breast cancer AND (prognostic OR predict* OR prognosis)

Suchstrategie
(urokinase plasminogen activator) OR (Plasminogen activator inhibitor) OR upa* OR (pai-1*) OR (pai 1*) Select Date Range: 2014-03-31 to 2014-12-12

A.11.2 Suchstrategien für Prognosestudien

A.11.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

1. Embase

Suchoberfläche: *Ovid*

- Embase 1974 to 2015 February 26

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Prognosestudien: Wilczynski [78] – Best sensitivity

#	Searches
1	urokinase/
2	plasminogen activator inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5

#	Searches
7	*Gene Expression Profiling/
8	(gene* adj3 expression* adj5 (signature* or profil*)).ti,kw.
9	(immunohistochemi* adj3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)).ti,kw.
10	Mammaprint*.ab,ti.
11	("70" adj1 gene* adj5 (signatur* or profil*)).ab,ti.
12	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).ab,ti.
13	Endopredict*.ab,ti.
14	Breast Cancer Index*.ab,ti.
15	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*).ab,ti.
16	(76 gene* adj5 signatur*).ab,ti.
17	(Randox or "Breast Cancer Array").ab,ti.
18	((gene* or genomic*) adj3 grade index).ab,ti.
19	Mammostrat*.ab,ti.
20	((Nottingham prognostic index or NPI) adj1 plus).ab,ti.
21	or/6-20
22	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
23	exp Breast cancer/
24	or/22-23
25	exp disease course/
26	risk*.mp.
27	diagnos*.mp.
28	follow-up.mp.
29	ep.fs.
30	outcome.tw.
31	or/25-30
32	and/21,24,31
33	32 and human.sh.
34	33 not medline*.cr.
35	limit 34 to yr="2000 -Current"

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations February 26, 2015
- Ovid MEDLINE(R) 1946 to February Week 4 2015
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update February 26, 2015

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Prognosestudien: Parker [79] – Inclusive general

#	Searches
1	Urokinase-Type Plasminogen Activator/
2	Plasminogen Activator Inhibitor 1/
3	(urokinase adj3 plasminogen activat*).ab,ti.
4	plasminogen activator inhibitor*.ab,ti.
5	(upa or pai-1).ab,ti.
6	or/1-5
7	Gene Expression Profiling/
8	(gene* adj3 expression* adj5 (signature* or profil*)).ab,ti.
9	(immunohistochemi* adj3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)).ab,ti.
10	Mammaprint*.ab,ti.
11	("70" adj1 gene* adj5 (signatur* or profil*)).ab,ti.
12	(Oncotype* or 21 gene* or recurrence score).ab,ti.
13	Endopredict*.ab,ti.
14	Breast Cancer Index*.ab,ti.
15	(pam50 or pam 50 or 50 gene* or Breast Cancer Prognostic Gene Signature*).ab,ti.
16	(76 gene* adj5 signatur*).ab,ti.
17	(Randex or "Breast Cancer Array").ab,ti.
18	((gene* or genomic*) adj3 grade index).ab,ti.
19	Mammostrat*.ab,ti.
20	((Nottingham prognostic index or NPI) adj1 plus).ab,ti.
21	or/6-20
22	(breast adj3 cancer*).ab,ti.
23	Breast Neoplasms/
24	or/22-23
25	(cohort or incidence or mortality or "follow-up study" or "follow-up studies" or prognos* or predict* or course* or "natural history").mp.

#	Searches
26	and/21,24-25
27	limit 26 to yr="2000 -Current"
28	remove duplicates from 27
29	exp animals/ not humans.sh.
30	28 not 29

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed – as supplied by publisher
- PubMed – in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#26	Search (urokinase[TIAB] AND plasminogen activat*[TIAB])
#27	Search plasminogen activator inhibitor*[TIAB]
#28	Search (upa[TIAB] OR "pai-1"[TIAB])
#29	Search (gene*[TI] AND expression*[TI] AND (signature*[TI] or profil*[TI]))
#30	Search (immunohistochemi*[TI] AND (marker*[TI] or biomarker*[TI] or test*[TI] or assay*[TI]))
#31	Search MammaPrint*
#32	Search (70 gene* AND (signatur* OR profil*))
#33	Search (Oncotype* OR 21 gene* OR "recurrence score")
#34	Search Endopredict*
#35	Search Breast Cancer Index*
#36	Search (pam50 OR pam 50 OR 50 gene* OR "Breast Cancer Prognostic Gene Signature*")
#37	Search (76 gene* AND signatur*)
#38	Search (Randox OR "Breast Cancer Array")
#39	Search ((gene* OR genomic*) AND grade index)
#40	Search Mammostrat*
#41	Search ("Nottingham prognostic index plus" or "NPI plus")
#42	Search (#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41)
#43	Search (cohort[TIAB] or incidence[TIAB] or mortality[TIAB] or "follow-up study"[TIAB] or "follow-up studies"[TIAB] or prognos*[TIAB] or

Search	Query
	predict*[TIAB] or course*[TIAB] or "natural history"[TIAB])
#44	Search breast cancer[TIAB]
#45	Search (#42 AND #43 AND #44)
#46	Search (#45 NOT medline[sb])
#47	Search (#45 NOT medline[sb]) Filters: Publication date from 2000/01/01 to 2015/12/31

4. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews: Issue 2 of 12, February 2015
- Database of Abstracts of Reviews of Effect: Issue 1 of 4, January 2015
- Health Technology Assessment Database: Issue 1 of 4, January 2015
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 1 of 12, January 2015

ID	Search
#1	[mh "gene Expression profiling"]
#2	[mh "Urokinase-Type Plasminogen Activator"]
#3	[mh "Plasminogen Activator Inhibitor 1"]
#4	(urokinase near/3 plasminogen near/1 activat*):ab,ti
#5	(plasminogen activator inhibitor*):ab,ti
#6	(upa or pai-1):ab,ti
#7	(gene* near/3 expression* near/5 (signature* or profil*)):ti,ab
#8	(immunohistochemi* near/3 (marker* or biomarker* or test* or assay*)):ti,ab
#9	Mammaprint*:ab,ti
#10	(Oncotype* or "21 gene" or recurrence score):ab,ti
#11	(70 near/1 gene* near/5 (signatur* or profil*)):ab,ti
#12	Endopredict*:ab,ti
#13	"Breast Cancer Index*":ab,ti
#14	(pam50 or "pam 50" or "50 gene" or "Breast Cancer Prognostic Gene Signature*"):ab,ti
#15	(76 gene* near/5 signatur*):ab,ti
#16	(Randox or "Breast Cancer Array"):ab,ti
#17	((gene* or genomic*) near/3 grade index):ab,ti
#18	Mammostrat*:ab,ti
#19	((Nottingham prognostic index or NPI) near/1 plus):ab,ti

ID	Search
#20	urokinase near/3 plasminogen near/1 activat*
#21	plasminogen activator inhibitor*
#22	upa or pai-1
#23	(gene* near/3 expression* near/5 (signature* or profil*))
#24	(immunohistochemi* near/3 (marker* or biomarker* or test* or assay*))
#25	Mammaprint*
#26	(70 near/1 gene* near/5 (signatur* or profil*))
#27	(Oncotype* or "21 gene" or recurrence score)
#28	Endopredict*
#29	"Breast Cancer Index*"
#30	(pam50 or "pam 50" or "50 gene" or "Breast Cancer Prognostic Gene Signature*")
#31	(76 gene* near/5 signatur*)
#32	Randex or "Breast Cancer Array"
#33	((gene* or genomic*) near/3 grade index)
#34	Mammostrat*
#35	(Nottingham prognostic index or NPI) near/1 plus
#36	[78-#19]
#37	[78-#3, #20-#35]
#38	[mh "Breast neoplasms"]
#39	(breast near/3 cancer*):ab,ti
#40	breast near/3 cancer*
#41	{or #38-#39}
#42	{or #38, #40}
#43	(cohort or incidence or mortality or "follow-up study" or "follow-up studies" or prognos* or predict* or course* or "natural history"):ab,ti,kw
#44	cohort or incidence or mortality or "follow-up study" or "follow-up studies" or prognos* or predict* or course* or "natural history"
#45	{and #37, #42, #44} in Other Reviews and Technology Assessments
#46	{and #36, #41, #43} in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols) and Trials
#47	#45 or #46

A.11.2.2 Suche in Studienregistern

Die Suchstrategien für die Suche in Studienregistern finden sich in Abschnitt A.11.1.2.